

⑫ 公開特許公報 (A)

平3-206042

⑪ Int. Cl. 5

A 61 K 31/55
// C 07 D 513/04

識別記号

A B U
3 6 1

庁内整理番号

7252-4C
7822-4C

⑬ 公開 平成3年(1991)9月9日

審査請求 未請求 請求項の数 7 (全63頁)

⑭ 発明の名称 降圧剤

⑮ 特願 平2-833

⑯ 出願 平2(1990)1月6日

⑰ 発明者 青野 哲也 京都府長岡市高台3丁目7番地の4

⑰ 発明者 嶋本 典夫 兵庫県神戸市東灘区渦森台4丁目10番地の1

⑰ 出願人 武田薬品工業株式会社 大阪府大阪市中央区道修町2丁目3番6号

⑰ 代理人 弁理士 岩田 弘 外4名

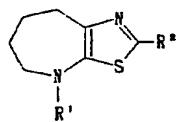
明細書

1. 発明の名称

降圧剤

2. 特許請求の範囲

1、式[1]



[1]

[式中、R'は水素原子又は、それぞれ置換基を有していてもよい脂肪族基、カルボン酸アシル基若しくはスルホン酸アシル基を、R"は水素原子又は、それぞれ置換基を有していてもよい芳香環基若しくは脂肪族基を示す]で表わされる化合物またはその塩を含有することを特徴とする降圧剤。

2、R'が水素原子で、R"が、それぞれ置換基を有していてもよいフェニル基又は炭素数2~4のアルケニル基である請求項1記載の降圧剤。

3、R"が式



[式中、R", R"及びR'はそれぞれ同一又は異なって水素原子、低級アルキル基又は置換基を有していてもよい芳香環基を示し、R"とR'は互に結合し環を形成していてもよい。ただし、R", R'の少なくとも一方は置換基を有していてもよい芳香環基である。]で表わされる基である請求項1記載の降圧剤。

4、R"が式



(式中、R"はアミノ基または置換アミノ基で置換された芳香環基を示し、チアゾロアゼビン環に対し、シス配位である)で表わされる基である請求項1記載の降圧剤。

5、R"が、モノー又はジー低級アルキルアミノ基で置換されたフェニル基である請求項4記載の降圧剤。

6、式

れるアルケニル基としては、一般に炭素数2～6のものが好ましく、例えば、ビニル、アリル、プロペニル、i-ブロペニル、2-ブテニル、2,4-ブタジエニル、1,3-ブタジエニル、2-ペンテニル、2,4-ペンタジエニル等が挙げられる。又R'で表わされるアルキニル基としては一般に炭素数2～6の基が好ましく例えばエチニル、2-プロピニル等が挙げられる。これらの脂肪族基が有していてもよい置換基としてはどのようなものでもよいが、通常医薬に用いられる基であればどのようなものでもよく具体的には例えばヒドロキシル、C₁₋₆アルコキシ、例えばメトキシ、エトキシ、n-ブロボキシ又はiso-ブロボキシなど(例えばメトキシメチル又は1-エトキシエチルなどにおける如く)；アリールオキシ、例えばフェノキシなど；C₁₋₁₀アルアルコキシ、例えばベンジルオキシなど；メルカブト；C₁₋₆アルキルチオ、例えばメチルチオ又はエチルチオなど；アリールチオ；C₁₋₁₀アルアルキルチオ；アミノ(例えば2-アミノエチルにおける如く)；C₁₋₆アルキル

これらA群の中で、とりわけカルボキシル基、エステル化されたカルボキシル基、カルバモイル基、モノ-又はジー(C₁₋₆アルキル)アミノ基等が好ましい。R'で表わされるスルホン酸アシル基としては、メタノスルホニル、エタノスルホニル、ブロバンスルホニルなどの好ましくは炭素数1～3のアルキルスルホニル基やフェニルスルホニル基があげられる。これらのうちアルキルスルホニル基は、例えば上記A群から選ばれる置換基を有していてもよい。とりわけこれら置換基のうちジメチルアミノ、ジエチルアミノのようなC₁₋₆アルキルで置換されたモノ又はジ置換アミノが好ましい。R'で表わされるフェニルスルホニル基がフェニル環上に置換基を有する場合、その置換基としては、たとえばハロゲン、ニトロ、アミノ(1～2個のC₁₋₆アルキル、C₁₋₆アルケニル、C₁₋₆シクロアルキル、フェニルを置換基として有していてよい。)、スルホ、メルカブト、ヒドロキシ、スルホオキシ、スルファモイル、C₁₋₆アルキル(アミノ、ジC₁₋₆アルキルアミノ、モノC₁₋₆アルキルアミ

で置換されたモノ又はジ置換アミノ、例えばメチルアミノ、エチルアミノ又はジメチルアミノなど；ハロゲン、例えばクロロ又はブロモ(例えば2-ブロモエチルなどにおける如く)；エステル化カルボキシ、例えばC₁₋₆アルコキシカルボニル(メトキシカルボニル又はエトキシカルボニルなど)、又はベンジルオキシカルボニルなど；C₁₋₆アルコキシカルボニルオキシ；ホルミル；C₁₋₁₀アシル例えばアセチル、プロピオニル又はベンゾイルなど；C₁₋₁₀アシルオキシ、例えばアセトキシ、プロピオニルオキシ又はビバロイルオキシなど；シアノ；フタルイミド；C₁₋₁₀アシルアミド、例えばアセトアミド又はベンズアミドなど；C₁₋₆アルコキシカルボニルアミノ又はエトキシカルボニルアミノなど；又はC₁₋₁₀アルアルコキシカルボニルアミノ、例えばベンジルオキシカルボニルアミノ、環状アミノ基(例えばピロリジノ、モルホリノなど)、カルボキシル基、カルバモイル基(これらの基から成る群を以下A群と称する。)などがあげられる。

ノ、ハロゲン、ヒドロキシ、シアノ、カルボキシを1～3個置換基として有していてよい)、C₁₋₆アルコキシ(C₁₋₆アルキルチオを1～3個置換基として有していてよい)、ベンジルオキシ、C₁₋₆アルキルチオ、C₁₋₆アルキルスルホンアミド、アミジノ(C₁₋₆アルキル、ベンジルで置換されていてよい)、C₁₋₆アルコキシホルムイミドイル、メチレンジオキシ、C₁₋₆アルキルスルホニル、C₁₋₆アルキルスルホニルアミノ、エステル化カルボキシ、例えばC₁₋₆アルコキシカルボニル(メトキシカルボニル又はエトキシカルボニルなど)、又はベンジルオキシカルボニルなど；C₁₋₆アルコキシカルボニルオキシ；ホルミル；C₁₋₁₀アシル例えばアセチル、ロビオニル又はベンゾイルなど；C₁₋₁₀アシルオキシ、例えばアセトキシ、プロピオニルオキシ又はビバロイルオキシなど；シアノ；フタルイミド；C₁₋₁₀アシルアミド、例えばアセトアミド又はベンズアミドなど；C₁₋₆アルコキシカルボニルアミノ、例えばメトキシカルボニルアミノ又はエトキシカルボニルアミノなど；又は

R^3 で表わされる芳香環基に関して上記したような芳香複素環基に加え、それらが一部又は全部飽和した複素環基(例、モルホリノ、ビペリジニル、ビペリジノ、ビペラジニル、ピロリジニル等)が含まれる。

R^3 で表わされる脂肪族基としては、例えば R^1 に関して上に述べたような飽和又は不飽和の脂肪族基があげられる。さらに R^3 で表わされる不飽和脂肪族基のアルケニル基としては、 R^1 の例として述べたような低級のものに加え、炭素数7～10のアルケニル基も好ましい。これらの R^3 で表わされる脂肪族基が有していてもよい置換基としては、上記 R^3 で表わされる脂肪族基の置換基と同様な基があげられ、さらにオキソ基等で置換されていてもよい。

又、 R^3 で表わされる芳香環基としては、 R^3 に関して前記したような芳香炭素環基及び芳香複素環基及びそれらの縮合環基があげられる。さらに芳香炭素環基が有していてもよい置換基としては上記P群から選ばれる基が、又芳香複素環基が有

ていてもよい芳香環基の“芳香環”及び“置換基”としては、 R^3 についてそれぞれ上記したものがそのままあてはまる。 X としては、例えば $-CH=CH-$ 、 $-CH=CH-CH=CH-$ 等があげられる。更には、 R^1 が水素原子で、 R^3 が置換基を有していてもよいフェニル基又はフェニル、チエニル、フリル、ビリジル、ピラジニル又はイミダゾリル基で置換されていてもよい炭素数2～4のチアゾール環と共に共役しているアルケニル基である化合物が、その作用面から見た好ましい態様である。 R^3 で表わされる置換されていてもよいアルケニル基の特に好ましい例としては置換されていてもよいフェニルで置換されたビニル及びブタジエニルが挙げられる。

上記のとりわけ降圧効果の点ですぐれる化合物[1']に関して、 R^3 、 R^4 、 R^5 で表わされる低級アルキル基としては、メチル基、エチル基、プロピル基、イソプロピル基等炭素数1～3のアルキル基が挙げられる。

R^3 、 R^4 、 R^5 で表わされる芳香環基としてはフェ

していてもよい置換基としては上記H群から選ばれる基がそれぞれあげられる。

R^1 、 R^3 で示される置換基を有していてもよい基が有する置換基の数は1～5好ましくは1～3である。

式[1]において、 R^1 が水素原子又はカルボン酸アシル基(該アシル基としては、アセチル基、プロピオニル基等が好ましく、これらの基中のメチル基、エチル基は、上記したような置換基をさらに有していてもよい。)である化合物が好ましい。特に R^1 が水素原子である化合物が好ましい。 R^3 としては置換基を有していてもよいフェニル又は置換基を有していてもよい芳香環で置換されていてもよいアルケニル基である化合物が好ましい。特に式[1]において R^3 の置換基を有していてもよい脂肪族基が、式 R^4X (式中、 R^4 は置換基を有していてもよい芳香環基、 X はチアゾロアゼビン環のチアゾール環と共に共役結合を形成しうる不飽和脂肪族基)で表わされる基である化合物が好ましい。ここで R^3 で表わされる“置換基を有し

ニル基、ビリジル基、チエニル基、ピロリル基、ピラジニル基などが好ましい。とりわけフェニル基が好適である。

このような芳香環基の有する置換基としては上記P群から選ばれる置換基があげられる。このような芳香環基の置換基としては特にアミノ基、モノ低級アルキルアミノ基、ジ低級アルキルアミノ基が好ましい。ここでアミノ基の置換基としての低級アルキル基としては、 R^1 に関し、P群の置換基の例示として上述したような炭素数1～6のアルキル基が挙げられる。とりわけ、芳香環基の有する置換基としてはジエチルアミノ基が、好ましい。

R^3 と R^5 が環を形成する場合、その環としては、炭素環であっても、又N、S、O等のヘテロ原子を環構成原子として含んだヘテロ環であってもよい。

このような環としては、シクロベンタン、シクロペテン、シクロヘキサン、シクロヘキセン、フラン、チオフェン、ピロール、ベンゼン、ピリジン等が挙げられる。

合物[Ⅱ]1モルに対し約1～3モル、通常は化合物[Ⅱ]と等モル程度が望ましい。反応溶媒としてはピリジンが望ましいが、特に制限はない。反応は50°～120°C程度の範囲で行なわれるが、約80°～120°Cが望ましい。反応に要する時間は、反応温度によって異なるが、通常3～12時間程度で、例えば約100～120°Cで反応させれば、大体5時間内に反応は終る。

図式-Ⅰ中、R'で示される置換基は、任意の段階でR'で示される他の置換基に変換してもよいが、通常は化合物[Ⅰ]を得た後、R'の部分を変換するのが有利である。このようなR'の変換反応としては、R'が水素原子の化合物を常法によりアルキル化、スルホニル化又はアシル化等の反応に付し、それぞれR'が置換されていてもよいアルキル基、スルホン酸アシル基又はカルボン酸アシル基である目的の化合物を得る反応が挙げられる。

これらの反応は自体公知の方法に従い行なうことができるが、例えば次のような方法で行なうこ

いられる。場合によってはピリジンを溶媒として用いてもよい。反応は0°C～室温でスムーズに進行し、30分～5時間で終了する。この時用いるアミンの量は化合物[Ⅰ]1モルに対し約1～3モル、アシル化剤の量は約1～2モルである。

化合物[Ⅰ]のR'が水素原子である化合物からR'がアルキル基の化合物を得るには、化合物[Ⅰ](R'=H)をアルキル化反応に付すとよい。この時用いるアルキル化剤としては、ハロゲン化アルキル(ハロゲンとしては塩素、臭素、ヨウ素)、スルホン酸のアルキルエステル(例、p-トルエンスルホン酸のアルキルエステル、メタンスルホン酸のアルキルエステル等)などがあげられる。用いるアルキル化剤の量は化合物[Ⅰ]1モル当たり約1～2モルである。反応は通常、炭酸カリウムや炭酸ナトリウム等の無機塩基、又は、トリエチルアミン、ピリジン等の有機塩基の存在下に行なわれる。塩基はアルキル化剤と等モル程度用いるのがよい。使用する溶媒に特に限定はないが、例えばテトラヒドロフラン、ジオキサン、ジメチルホルム

ともできる。

化合物[Ⅰ]のR'が水素原子である化合物[以下化合物[Ⅰ](R'=H)と示すことがある。]から、R'がアシル基である化合物を得るには、化合物[Ⅰ](R'=H)をアシル化すればよい。R'がカルボン酸アシル基の化合物を得るには、該カルボン酸アシルの反応性誘導体と化合物[Ⅰ](R'=H)を反応させればよい。カルボン酸アシルの反応性誘導体の種類、反応条件等は化合物[Ⅲ]から化合物[Ⅱ]を得る反応について前記したものが通常そのまま適用される。これらの条件等で、反応はスムーズに進行する。化合物[Ⅰ](R'=H)をR'がスルホン酸アシルである化合物に導くには、化合物[Ⅰ](R'=H)をハロゲン化スルホニルと反応させる方法が好都合である。反応は通常、トリエチルアミンやピリジンなどのアミンの存在下で行なわれる。この時用いられる溶媒は反応に不活性なものであれば何でもよいが、アセトン、ジオキサン、ジメチルホルムアミド、テトラヒドロフラン、クロロホルム、メチレンクロリドなどが好んで用

アミド、ジメチルアセトアミド等が好適に用いられる。反応は通常、加熱下に行なわれ、約30°～100°Cの範囲が適している。

R'がアルキル基の化合物[Ⅰ]は、R'がカルボン酸アシル基の化合物[Ⅰ]を還元しても得られる。還元は常法に従って行なえるが、例えば水素化アルミニウムリチウムやジボランのような還元剤による還元が適している。この時溶媒としては、エーテル、テトラヒドロフラン、ジオキサンが用いられ、通常還流下に反応は進行する。

化合物[Ⅰ]は、その他公知方法又はそれらに準じる方法によって製造することもできる。

尚、本発明の製造法の原料化合物である化合物[Ⅲ]のうちR'が水素原子である化合物は、公知化合物であり、R'が水素原子以外の化合物は例えば、J. P. Snyderらの方法[J. P. Snyder et al., ジャーナル オブ メディシナル ケミストリー(J. Med. Chem.), 29, 251, (1986)]に従い図式-Ⅱの方法で合成出来る。

収縮惹起剤として、TEA + Ba の代りに、KClを80 mMの濃度になる様に添加した以外は1)の方法に準じて、弛緩作用を調べ、収縮抑制率を求めた。

結果

化 合 物	抑 制 率 (%)	
	TEA + Ba	80 mM KCl
実施例 18	8	0
実施例 67	25	0
実施例 169	100	0
実施例 151	18	0

上に示した様に、本出願の化合物はTEA + Ba 収縮を8~100%抑制したが、80 mM KCl 収縮には全く影響を与えたかった。これらの結果から本出願の化合物は血管平滑筋のカリウムチャネルを開口する事により弛緩作用を示すと考えられる。

試験例2 麻酔ラットにおける降圧作用

雄性 Wistar ラットを用いペントバルビタール麻酔下に実験を行った。右頸動脈に挿入したカニュ

ロマトグラフィで溶出溶媒として用いられた溶媒を、検出法としてUV検出器を採用した。カラム用シリカゲルは同じくメルク社製のキーゼルゲル 60(70~230メッシュ)を用いた。NMRスペクトルはプロトンNMRを示し、内部基準としてテトラメチルシランを用いてVARIANEM 390(90 MHz型スペクトロメーター)で測定し、δ値をppmで示した。

尚、実施例で用いる略号は、次のような意義を有する。

s:シングレット, br:ブロード(幅広い), d:ダブルレット, t:トリプレット, q:クワルテット, m:マルチプレット, dd:ダブルレット オブ ダブルレット, J:カップリング定数, Hz:ヘルツ, CDCl₃:重クロロホルム, DMSO:重ジメチルスルホキシド, %:重量%

また室温とあるのは約15~25°Cを意味する。融点及び温度はすべてセッ氏で示した。

参考例1

3-(4-クロロシンナモイル)アミノ-ε-カ

ーレを介して血圧を測定した。被験薬物は右大腿静脈に留置したカニューレを介して投与した。

結果

1 mg/kgの薬物を投与すると1~2分後には投与前に比べ血圧が下降した。

化 合 物	下 降 率 (%)
実施例 18	49
実施例 169	46

上記結果は本出願の化合物が血圧降下作用を有する事を示している。

実施例

以下、参考例、実施例をあげて、本発明をさらに詳しく説明するが、本発明は、これらの実施例等に限定されるものではない。

以下の実施例のカラムクロマトグラフィにおける溶出はTLC (Thin Layer Chromatography, 薄層クロマトグラフィ)による観察下に行なわれた。TLC観察においては、TLCプレートとして(Merck)社製のキーゼルゲル 60 F₂₅₄(70~230メッシュ)を、展開溶媒としてはカラムク

プロラクタム

p-クロロけい皮酸13.0 gのTHF溶液500 mLに、N,N'-カルボニルジイミダゾール13.9 gを加え、室温にて20分間攪拌した。次に3-アミノ-ε-カプロラクタム9.12 gを加え、5時間攪拌後析出結晶をろ取、洗浄し、減圧下で乾燥して表題化合物を得た(1.1 g)。この化合物は精製することなく次反応に用いた。

融点256~257°

IR(KBr)cm⁻¹: 3198, 1686, 1644, 1614, 1563, 1348, 814.

NMR(CDCl₃)δ: 1.30~2.20(6H, m), 3.20~3.42(2H, m), 4.55~4.78(1H, m), 6.43(1H, d, J=16Hz), 7.10(2H, m), 7.39(2H, m), 7.56(1H, d, J=16Hz).

以下同様にして次の化合物を得た。

参考例2

3-(4-メトキシンナモイル)アミノ-ε-カプロラクタム

融点238~239°

融点 225 - 226°.

IR (KBr)cm⁻¹: 1671, 1651, 1606, 1535,
1510, 1254.

NMR (CDCl₃) δ: 1.16 - 2.30(6H, m), 1.32(6H, d, J = 6Hz), 3.12 - 3.40(2H, m), 4.56(1H, septet, J = 6Hz), 6.33(1H, d, J = 16Hz), 6.83(2H, d, J = 9Hz), 7.41(2H, d, J = 9Hz), 7.55(1H, d, J = 16Hz).

参考例 1-1

3-(3,5-ジ-ε-ブチル-4-ヒドロキシシンナモイル)アミノ-ε-カブロラクタム

融点 112 - 113°.

IR (KBr)cm⁻¹: 2956, 1657, 1615, 1479,
1435, 1208.

NMR (d₆-DMSO) δ: 1.10 - 2.00(6H, m), 1.39(18H, s), 3.04 - 3.32(2H, m), 4.43 - 4.65(1H, m), 6.76(1H, d, J = 16Hz), 7.29(1H, d, J = 16Hz), 7.31(2H, s).

参考例 1-2

3-(2-メトキシシンナモイル)アミノ-ε-

融点 159 - 160°.

IR (KBr)cm⁻¹: 3354, 3254, 1656, 1617,
1501, 1445, 709.

NMR (d₆-DMSO) δ: 1.22 - 1.98(6H, m), 3.00 - 3.19(2H, m), 4.40(1H, dd, J = 4Hz, 7Hz), 6.95 - 7.56(11H, m).

参考例 1-5

3-(2,3,4-トリメトキシシンナモイル)アミノ-ε-カブロラクタム

融点 208 - 209°.

IR (KBr)cm⁻¹: 1673, 1646, 1614, 1495,
1464, 1297, 1087.

NMR (d₆-DMSO) δ: 1.18 - 1.97(6H, m), 3.08 - 3.22(2H, m), 3.75(3H, s), 3.80(3H, s), 3.82(3H, s), 4.42 - 4.63(1H, m), 6.79(1H, d, J = 16Hz), 6.89(1H, d, J = 9Hz), 7.32(1H, d, J = 9Hz), 7.53(1H, d, J = 16Hz).

参考例 1-6

3-(3,4-ジメトキシシンナモイル)アミノ-ε-カブロラクタム

カブロラクタム

融点 213 - 214°.

IR (KBr)cm⁻¹: 3216, 1685, 1643, 1613,
1557, 1448, 1245.

NMR (d₆-DMSO) δ: 1.18 - 1.96(6H, m), 3.03 - 3.27(2H, m), 3.83(3H, s), 4.43 - 4.65(1H, m), 6.76 - 7.56(6H, m).

参考例 1-3

3-(3,4-メチレンジオキシシンナモイル)

アミノ-ε-カブロラクタム

融点 275 - 276°.

IR (KBr)cm⁻¹: 1669, 1652, 1616, 1532,
1500, 1488, 1250.

NMR (d₆-DMSO) δ: 1.17 - 1.95(6H, m), 3.05 - 3.32(2H, m), 4.40 - 4.60(1H, m), 6.03(2H, s), 6.73(1H, d, J = 16Hz), 6.80 - 7.17(3H, m), 7.30(1H, d, J = 16Hz).

参考例 1-4

3-(α-フェニルシンナモイル)アミノ-ε-カブロラクタム

融点 185 - 186°.

IR (KBr)cm⁻¹: 3302, 1650, 1611, 1514,
1468, 1260, 1137.

NMR (d₆-DMSO) δ: 1.18 - 1.96(6H, m), 3.08 - 3.29(2H, m), 3.79(3H, s), 3.81(3H, s), 4.49 - 5.08(1H, m), 6.86(1H, d, J = 16Hz), 6.98(1H, d, J = 8Hz), 7.13(1H, dd, J = 2Hz, 8Hz), 7.23(1H, d, J = 2Hz), 7.34(1H, d, J = 16Hz).

参考例 1-7

3-(3,4-ジメトキシベンゾイル)アミノ-ε-カブロラクタム

3,4-ジメトキシ安息香酸 10.0 g のテトラヒドロフラン溶液 300 mL に、N,N'-カルボニルジイミダゾール 9.79 g を加え、室温にて 30 分間攪拌した。次に 3-アミノ-ε-カブロラクタム 7.04 g を加え、5 時間攪拌後析出結晶をろ取、洗浄し、減圧下で乾燥して表題化合物を得た(8.5 g)。この化合物は精製することなく次反応に用いた。

融点 190 - 191°.

特開平3-206042 (13)

3.03-3.24(2H, m), 3.69(3H, s), 3.82(6H, s), 4.53
(1H, dd, J = 3Hz, 7Hz), 6.95(2H, s), 6.96(1H, d, J
= 16Hz), 7.34(1H, d, J = 16Hz), 7.89-7.93(2H, m).

参考例 25

3-(2,4-ジメトキシシンナモイル)アミノ
-ε-カブロラクタム

融点 207-208°.

IR(KBr)cm⁻¹: 3294, 1678, 1644, 1599, 1519,
1212, 1159.

NMR(d₆-DMSO)δ: 1.21-1.89(6H, m),
3.07-3.20(2H, m), 3.81(3H, s), 3.86(3H, s), 4.53
(1H, dd, J = 3Hz, 7Hz), 6.56-6.61(2H, m), 6.78(1H,
d, J = 16Hz), 7.49(1H, d, J = 9Hz), 7.58(1H, d, J =
16Hz), 7.84(1H, t, J = 6Hz), 7.95(1H, d, J = 7Hz).

参考例 26

3-(3-ブロモ-4-メトキシシンナモイル)
アミノ-ε-カブロラクタム

融点 226-227°.

IR(KBr)cm⁻¹: 1671, 1649, 1619, 1598, 1496,
1260.

NMR(d₆-DMSO)δ: 1.18-2.09(6H, m),
3.04-3.24(2H, m), 3.83(3H, s), 3.95(3H, s), 4.50
-4.58(1H, m), 6.63-6.68(2H, m), 7.93(1H, d, J = 9
Hz).

参考例 29

3-(3,4-ジメチルシンナモイル)アミノ-
ε-カブロラクタム

融点 226-227°.

IR(KBr)cm⁻¹: 2934, 1685, 1643, 1613, 1562,
1479, 1242.

NMR(d₆-DMSO)δ: 1.16-1.98(6H, m),
2.24(6H, s), 3.03-3.21(2H, m), 4.49-4.58(1H, m),
6.88(1H, d, J = 16Hz), 7.17(1H, d, J = 8Hz), 7.29-
7.37(3H, m).

参考例 30

3-(2-メトキシ-3-メチルシンナモイル)
アミノ-ε-カブロラクタム

融点 186-187°.

IR(KBr)cm⁻¹: 3270, 3222, 1684, 1638, 1621,
1569, 1467.

NMR(d₆-DMSO)δ: 1.19-1.96(6H, m),
3.08-3.25(2H, m), 3.89(3H, s), 4.48-4.57(1H, m),
6.89(1H, d, J = 16Hz), 7.16(1H, d, J = 9Hz), 7.33(1
H, d, J = 16Hz), 7.59(1H, dd, J = 2Hz, 9Hz), 7.85(1
H, d, J = 2Hz).

参考例 27

3-(3,5-ジ-tert-ブチル-4-ヒドロキ
シベンゾイル)アミノ-ε-カブロラクタム

融点 131-132°.

IR(KBr)cm⁻¹: 2954, 1710, 1675, 1644, 1479,
1427, 1231.

NMR(d₆-DMSO)δ: 1.23-1.98(6H, m),
1.41(18H, s), 3.09-3.28(2H, m), 4.53-4.62(1H, m)
, 7.59(2H, s).

参考例 28

3-(2,4-ジメトキシベンゾイル)アミノ-
ε-カブロラクタム

融点 196-197°.

IR(KBr)cm⁻¹: 3310, 1669, 1494, 1328, 1261,
1210, 1013.

NMR(d₆-DMSO)δ: 1.19-1.98(6H, m),
2.26(3H, s), 3.06-3.24(2H, m), 3.68(3H, s), 4.51
-4.60(1H, m), 6.94(1H, d, J = 16Hz), 7.09(1H, t, J
= 6Hz), 7.24(1H, d, J = 6Hz), 7.47(1H, d, J = 6Hz),
7.63(1H, d, J = 16Hz), 7.87(1H, t, J = 5Hz), 8.15(1
H, d, J = 7Hz).

参考例 31

3-(3-メトキシベンゾイル)アミノ-ε-カ
ブロラクタム

融点 148-149°.

IR(KBr)cm⁻¹: 1680, 1648, 1587, 1542, 1487,
1300.

NMR(d₆-DMSO)δ: 1.19-2.00(6H, m),
3.03-3.27(2H, m), 3.81(3H, s), 4.51-4.68(1H, m),
7.07-7.14(1H, m), 7.35-7.42(3H, m).

参考例 32

3-(α-メチルシンナモイル)アミノ-ε-カ
ブロラクタム

融点 160-161°.

IR(KBr)cm⁻¹: 3384, 1672, 1660, 1593, 1511.

7.98(2H, d, J = 8Hz).

参考例 4 1

3-[4-(tert-ブトキシカルボニルアミノメチル)ベンゾイル]アミノ-ε-カプロラクタム
融点 174-175°.

IR(KBr)cm⁻¹: 3364, 1683, 1637, 1527, 1288, 1170.

NMR(d₆-DMSO)δ: 1.21-2.00(6H, m), 1.40(9H, s), 3.02-3.28(2H, m), 4.17(2H, d, J = 8Hz), 4.56-4.65(1H, m), 7.32(2H, d, J = 8Hz), 7.80(2H, d, J = 8Hz).

参考例 4 2

3-[4-(エトキシカルボニルオキシ)シンナモイル]アミノ-ε-カプロラクタム

3-ヒドロキシ-4-メトキンケイ皮酸22.5gおよびトリエチルアミン32.3mLを400mLのテトラヒドロフランに加え、氷冷搅拌下、22.2mLのクロロギ酸エチルを滴下した。滴下終了後、さらに15分間搅拌し、続いて3-アミノ-ε-カプロラクタム14.9gのテトラヒド

IR(KBr)cm⁻¹: 3312, 3266, 1766, 1683, 1634, 1290, 1252, 1212.

NMR(d₆-DMSO)δ: 1.40(3H, t, J = 9Hz), 1.53-2.36(6H, m), 3.20-3.41(2H, m), 4.31(2H, q, J = 9Hz), 4.58-4.80(1H, m), 7.26(2H, d, J = 8Hz), 7.90(2H, d, J = 8Hz).

参考例 4 4

3-(4-シアノベンゾイル)アミノ-ε-カプロラクタム

参考例 1 7と同様の方法により表題化合物を得た。

融点 189-190°.

IR(KBr)cm⁻¹: 2224, 1643, 1549, 1300, 937, 758.

NMR(d₆-DMSO)δ: 1.17-2.01(6H, m), 3.10-3.26(2H, m), 4.59-4.60(1H, m), 7.96(2H, d, J = 8Hz), 8.03(2H, d, J = 8Hz).

参考例 4 5

3-(3-シアノベンゾイル)アミノ-ε-カプロラクタム

参考例 1 7と同様の方法により、表題化合物を得た。

ロフラン溶液200mLを滴下し、滴下終了後室温にて1時間搅拌した。反応液を減圧下濃縮し、残留物をクロロホルムに溶解した。この溶液を水洗乾燥後、減圧下溶媒を留去した。残留物を酢酸エチルで洗净後、減圧下乾燥し、表題化合物を得た(28g)。この化合物は精製することなく次反応に用いた。

融点 209-210°.

IR(KBr)cm⁻¹: 1770, 1650, 1613, 1515, 1249, 1217.

NMR(CDCD₃)δ: 1.23-1.95(6H, m), 1.37(3H, t, J = 7Hz), 3.20-3.40(2H, m), 3.86(3H, s), 4.41(2H, q, J = 7Hz), 4.55-4.78(1H, m), 6.35(1H, d, J = 16Hz), 6.92(1H, d, J = 9Hz), 7.30-7.40(2H, m), 7.51(1H, d, J = 16Hz).

以下同様にして次の化合物を得た。

参考例 4 3

3-(4-エトキシカルボニルオキシベンゾイル)アミノ-ε-カプロラクタム

融点 195-196°.

得た。

融点 221-222°.

IR(KBr)cm⁻¹: 2932, 1682, 1669, 1647, 1551, 1301.

NMR(d₆-DMSO)δ: 1.20-2.00(6H, m), 3.09-3.28(2H, m), 4.60-4.71(1H, m), 7.70(1H, t, J = 8Hz), 7.84(1H, t, J = 6Hz), 7.99-8.04(1H, m), 8.15-8.20(1H, m), 8.31-8.32(1H, m), 8.58(1H, d, J = 7Hz).

参考例 4 6

3-(5-ベンズイミダゾリルカルボニル)アミノ-ε-カプロラクタム

参考例 1 7と同様の方法により、表題化合物を得た。

融点 297-299°.

IR(KBr)cm⁻¹: 3256, 1672, 1623, 1540, 1305, 1289.

NMR(d₆-DMSO)δ: 1.15-2.02(6H, m), 3.09-3.26(2H, m), 4.64(1H, dd, J = 7Hz, 10Hz), 7.64-8.34(6H, m).

1334.

N M R (d_6 -D M S O) δ : 1.16-2.04(6H, m), 3.04
-3.28(2H, m), 3.69(3H, s), 4.42-4.52(1H, m),
7.63(1H, s), 7.65(1H, s), 8.00(1H, t, J = 6Hz),
8.09(1H, d, J = 6Hz).

参考例 5 4

3-(β -(1-メチルイミダゾール-4-イル)アクリロイル)アミノ- ϵ -カプロラクタム
 β -(1-メチルイミダゾール-4-イル)アクリル酸(7.0g, 0.37モル)のジメチルホルムアミド溶液(5.00ml)に、トリエチルアミン(7.5.1g, 0.74モル)、1-ヒドロキシベンゾトリアゾール-水和物(62.5g, 0.41モル)を加えて氷冷し、ジシクロヘキシカルボジイミド(84.2g, 0.41モル)のジメチルホルムアミド溶液(5.0ml)を滴下した。室温で1時間、更に70°Cで30分間加热搅拌した後、反応液に3-アミノ- ϵ -カプロラクタム(52.3g, 0.41モル)を加えて70°Cで14時間加热搅拌した。室温まで冷却後重曹水を加えてクロロホルム、メタノール

テルイミダゾール-4-イル)アクリル酸、トリエチルアミン、1-ヒドロキシベンゾトリアゾール-水和物、ジシクロヘキシカルボジイミド及び3-アミノ- ϵ -カプロラクタムから表題化合物が得られた(收率94.8%)。

融点 254~255°(エタノールから再結晶)。

I R (KBr) cm^{-1} : 3322, 1681, 1657, 1631, 1506,
1469, 1370, 826.N M R (d_6 -D M S O) δ : 1.15~1.97(6H, m), 1.35(3H, t, J = 7.29Hz), 3.13(2H, m), 3.99(2H, q, J = 7.29Hz), 4.53(1H, m), 6.66(1H, d, J = 15.4Hz), 7.25(1H, d, J = 15.4Hz), 7.47(1H, s), 7.69(1H, s), 7.76(1H, t, J = 5.86Hz), 7.99(1H, d, J = 7.24Hz).

元素分析値: C, H, N, O, として

計算値: C, 60.85; H, 7.29; N, 20.27.

実測値: C, 60.60; H, 7.49; N, 19.88.

参考例 5 6

3-(2-キノリル)カルボニルアミノ- ϵ -カプロラクタム

参考例17と同様の方法により、キナルジン酸、

混合溶媒で抽出し、硫酸マグネシウムで乾燥後減圧下溶媒を留去した。残留物をシリカゲルのカラムクロマト上で精製し、エタノールから再結晶することにより表題化合物が82.6g(84.8%)得られた。

融点 244~246°(エタノールから再結晶)。

I R (KBr) cm^{-1} : 3312, 3230, 1678, 1655, 1625,
1512, 1482, 1374, 1360.N M R (d_6 -D M S O) δ : 1.10~2.00(6H, m), 3.13(2H, m), 3.65(3H, s), 4.52(1H, m), 6.65(1H, d, J = 15.39Hz), 7.25(1H, d, J = 15.39Hz), 7.39(1H, s), 7.62(1H, s), 7.77(1H, br. t, J = 5.90Hz), 7.89(1H, d, J = 7.32Hz).

元素分析値: C, H, N, O, として

計算値: C, 59.53; H, 6.92; N, 21.26.

実測値: C, 59.30; H, 7.13; N, 21.13.

参考例 5 5

3-(β -(1-エチルイミダゾール-4-イル)アクリロイル)アミノ- ϵ -カプロラクタム参考例54と同様の方法により、 β -(1-エ

チルイミダゾール-4-イル)アクリル酸、トリエチルアミン、1-ヒドロキシベンゾトリアゾール-水和物、ジシクロヘキシカルボジイミド及び3-アミノ- ϵ -カプロラクタムから表題化合物が得られた(收率95.1%)。

融点 248~250°(エタノールから再結晶)。

I R (KBr) cm^{-1} : 3360, 3216, 1655, 1564, 1515,
1498, 1487, 1443, 1374.N M R (d_6 -D M S O) δ : 1.15~2.20(6H, m), 3.23(2H, m), 4.67(1H, m), 7.73(1H, dt, J = 1.43Hz, 7.55Hz), 7.89(1H, dt, J = 1.43Hz, 7.55Hz), 8.05~8.13(4H, m), 8.60(1H, d, J = 8.44Hz), 9.18(1H, d, J = 6.23Hz).

元素分析値: C, H, N, O, として

計算値: C, 67.83; H, 6.05; N, 14.83.

実測値: C, 67.77; H, 6.12; N, 14.74.

参考例 5 7

3-(1,3-ジメチルピラゾール-4-イルカルボニル)アミノ- ϵ -カプロラクタム

参考例17と同様の方法により、表題化合物を得た。

融点 236.0~237.0°.

トラヒドロ-4H-チアゾロ[5,4-b]アゼビン
3-(4-クロロシンナモイル)アミノ-ε-カ
ブロラクタム(1.1.0 g), 五硫化焼(8.37 g)を
500 mlのピリジンに加え、1.5時間還流した。
冷却後、反応物を重曹水に加え、クロロホルムで
抽出した。抽出層は水洗、乾燥後、減圧下溶媒を
留去した。残留物をシリカゲルのカラムクロマト
で精製し、シクロヘキサンから再結晶すると、融
点188-189°の結晶として表題化合物が得
られた(収量6.28 g, 収率57%)。

IR(KBr)cm⁻¹: 3274, 2926, 1543, 1432,
1355, 1090, 807.

NMR(CDC₆)δ: 1.50-1.98(4H, m), 2.83-
2.97(2H, m), 3.07-3.16(2H, m), 3.96(1H, br. s)
, 6.98(2H, d, J=1Hz), 7.32(4H, d, J=1Hz).

元素分析値: C, 6.15; H, 6.15; N, 1.25; S 0.50%として

計算値: C, 61.95; H, 5.20; N, 9.63.

実測値: C, 62.08; H, 5.08; N, 9.90.

実施例2

2-(4-メトキシスチリル)-5,6,7,8-

ルアミノ-ε-カブロラクタムと五硫化焼から表
題化合物が得られた(収率40.3%)。融点169
-170°(シクロヘキサンから再結晶)。

IR(KBr)cm⁻¹: 3220, 2918, 1523, 1439,
1362, 1269, 938.

NMR(CDC₆)δ: 1.50-1.92(4H, m), 2.80-
2.92(2H, m), 3.01-3.12(2H, m), 7.05(2H, s),
7.23-7.59(5H, m).

元素分析値: C, 6.15; H, 6.15; N, 1.25; S 0.50%として

計算値: C, 70.27; H, 6.29; N, 10.93.

実測値: C, 70.53; H, 6.30; N, 10.94.

実施例4

2-(1-フェニルプロピル)-5,6,7,8- テトラヒドロ-4H-チアゾロ[5,4-b]アゼビン

実施例1と同様の方法により、3-(2-フェ
ニルブチリル)アミノ-ε-カブロラクタムと五
硫化焼から表題化合物が得られた(収率31.9%)。
融点106-107°(ヘキサンより再結晶)。

IR(KBr)cm⁻¹: 3244, 2924, 1474, 1261, 701.

テトラヒドロ-4H-チアゾロ[5,4-b]アゼビ
ン

実施例1と同様の方法により、3-(4-メト
キシシンナモイル)アミノ-ε-カブロラクタム
と五硫化焼から表題化合物が得られた(収率34.
8%)。融点130-131°(シクロヘキサンか
ら再結晶)。

IR(KBr)cm⁻¹: 2914, 1601, 1547, 1510,
1251, 1175, 949.

NMR(CDC₆)δ: 1.67-1.84(4H, m), 2.89
(2H, t, J=6Hz), 3.11(2H, t, J=5Hz), 3.82(3H,
s), 6.88(2H, d, J=9Hz), 6.98(2H, s), 7.41(2H,
d, J=9Hz).

元素分析値: C, 6.15; H, 6.15; N, 1.25; S 0.50%として

計算値: C, 67.10; H, 6.33; N, 9.78.

実測値: C, 67.29; H, 6.23; N, 9.70.

実施例3

2-スチリル-5,6,7,8-テトラヒドロ- 4H-チアゾロ[5,4-b]アゼビン

実施例1と同様の方法により、3-シンナモイ

NMR(CDC₆)δ: 0.89(3H, t, J=7Hz), 1.38-
2.38(6H, m), 2.77-3.05(4H, m), 3.82(1H, br. s)
, 4.93(1H, t, J=8Hz), 7.28(5H, s).

元素分析値: C, 6.15; H, 6.15; N, 1.25; S 0.50%として

計算値: C, 70.55; H, 7.40; N, 10.28.

実測値: C, 70.45; H, 7.27; N, 10.15.

実施例5

2-(4-メトキシフェニル)-5,6,7,8- テトラヒドロ-4H-チアゾロ[5,4-b]アゼビ ン・塩酸塩

実施例1と同様の方法により、3-(4-メト
キシベンゾイル)アミノ-ε-カブロラクタムと
五硫化焼を反応させ、精製後塩酸塩に導き表題化
合物が得られた(収率9.6%)。融点177-
178°(メタノール・エーテルより再結晶)。

IR(KBr)cm⁻¹: 1605, 1583, 1292, 1281,
1263, 1190, 832.

NMR(CDC₆)δ: 1.50-1.90(4H, m), 3.03-
3.30(4H, m), 3.80(3H, s), 6.89(2H, d, J=9Hz),
7.98(2H, d, J=9Hz).

と五硫化焼から、表題化合物が得られた(収率 35.5%)。融点 161 - 162°(シクロヘキサンから再結晶)。

I R (KBr)cm⁻¹: 3266, 1547, 1509, 1442, 1359, 1239, 943.

N M R (C D C l₂)δ: 1.30(6H, d, J=6Hz), 1.58 -1.92(4H, m), 2.80-2.95(2H, m), 3.03-3.13(2H, m), 4.53(1H, septet, J=6Hz), 6.82(2H, J=9Hz), 6.92(2H, s), 7.34(2H, d, J=9Hz).

元素分析値: C, H, N, O S として

計算値: C, 68.75; H, 7.05; N, 8.91.

実測値: C, 69.10; H, 7.12; N, 9.01.

実施例 1-1

2-(3,5-ジ-t-ブチル-4-ヒドロキシスチリル)-5,6,7,8-テトラヒドロ-4H-チアゾロ[5,4-b]アゼビン・オギザレート

実施例 1 と同様にして、3-(3,5-ジ-t-ブチル-4-ヒドロキシシンナモイル)アミノ-ε-カブロラクタムと五硫化焼を反応、精製後、シュウ酸で中和する事により表題化合物を得た(収率 36.7%)。

1253, 1207.

N M R (d₆-DMSO)δ: 1.33-1.82(4H, m), 2.68-2.80(2H, m), 2.90-3.02(2H, m), 3.84(3H, s), 6.82-7.63(4H, m), 7.15(2H, s).

元素分析値: C, H, N, O S として
0.3H₂O として

計算値: C, 56.62; H, 5.44; N, 7.34.

実測値: C, 56.67; H, 5.13; N, 7.14.

実施例 1-3

2-(3,4-メチレンジオキシスチリル)-5,6,7,8-テトラヒドロ-4H-チアゾロ[5,4-b]アゼビン・塩酸塩

実施例 1 と同様にして、3-(3,4-メチレンジオキシシンナモイル)アミノ-ε-カブロラクタムと五硫化焼を反応、精製後生成物を塩酸で中和する事により表題化合物を得た(収率 42.3%)。

融点 196 - 197°(クロロホルム-エーテルから再結晶)。

I R (KBr)cm⁻¹: 1597, 1505, 1487, 1449, 1356, 1256.

率 37.4%。融点 205 - 206°.

I R (KBr)cm⁻¹: 2958, 1729, 1592, 1437, 1374, 1237, 1208.

N M R (C D C l₂)δ: 1.40(18H, s), 1.53-1.83(4H, m), 2.60-2.76(2H, m), 2.86-3.03(2H, m), 6.94(2H, s), 7.28(2H, s).

元素分析値: C, H, N, O S として
H₂O として

計算値: C, 60.95; H, 7.37; N, 5.69.

実測値: C, 60.97; H, 7.30; N, 5.72.

実施例 1-2

2-(2-メトキシスチリル)-5,6,7,8-テトラヒドロ-4H-チアゾロ[5,4-b]アゼビン・オギザレート

実施例 1 と同様にして、3-(2-メトキシシンナモイル)アミノ-ε-カブロラクタムと五硫化焼を反応、精製後、シュウ酸で中和する事により表題化合物を得た(収率 36.7%)。

融点 171 - 172°.

I R (KBr)cm⁻¹: 1592, 1519, 1378, 1352,

N M R (d₆-DMSO)δ: 1.50-1.91(4H, m), 2.75-2.93(2H, m), 2.99-3.15(2H, m), 6.06(2H, s), 6.90-7.55(5H, m).

元素分析値: C, H, N, O S として
0.3H₂O として

計算値: C, 56.15; H, 5.18; N, 8.19.

実測値: C, 56.38; H, 4.89; N, 8.22.

実施例 1-4

2-(α-フェニルスチリル)-5,6,7,8-テトラヒドロ-4H-チアゾロ[5,4-b]アゼビン・塩酸塩

実施例 1 と同様にして、3-(α-フェニルシンナモイル)アミノ-ε-カブロラクタムと五硫化焼を反応、精製後生成物を塩酸水素で中和する事により、表題化合物を得た(収率 13.5%)。

融点 188 - 189°.

I R (KBr)cm⁻¹: 3180, 1595, 1506, 1490, 1352, 693.

N M R (d₆-DMSO)δ: 1.47-1.90(4H, m), 2.83-3.11(4H, m), 6.90-7.56(11H, m).

結晶として 13.5 g の 3-(2,6-ジフルオロベニゾイル)アミノ-ε-カブロラクタムが得られた。この粗結晶を 8.96 g の五硫化燐と共に 200 mL のピリジンに加え、24 時間還流攪拌した。冷却後ピリジンを留去し、残留物に飽和重曹水を加え、クロロホルムで抽出した。抽出層は、水洗、乾燥後、減圧下で濃縮した。残留物をシリカゲルのカラムクロマトで精製し、続いてメチレンクロリド-イソプロピルエーテルから再結晶すると、表題化合物が 3.19 g (23.8%) 得られた。融点 143-144°。

IR (KBr)cm⁻¹: 3230, 2912, 1467, 1355,
1013, 990, 783.

NMR (CDCl₃) δ: 1.50-2.00(4H, m), 2.91-
3.25(4H, m), 6.18-7.45(3H, m).

元素分析値: C, H, N, S F₂として

計算値: C, 58.63; H, 4.54; N, 10.52.

実測値: C, 58.72; H, 4.52; N, 10.32.

実施例 19

2-(2,4-ジフルオロフェニル)-5,6,7,

けい皮酸、3-アミノ-ε-カブロラクタムおよび五硫化燐から表題化合物が得られた。

融点 191-192° (イソプロパノールより再結晶)。

IR (KBr)cm⁻¹: 3276, 2922, 1539, 1428,
1355, 940.

NMR (CDCl₃) δ: 1.65-1.72(2H, m), 1.80-
1.88(2H, m), 2.92(2H, t, J=6Hz), 3.13(2H, t, J
=5Hz), 6.93(1H, d, J=16Hz), 7.10(1H, d, J=16Hz),
7.28(1H, dd, J=8Hz, 2Hz), 7.40(1H, d, J=8Hz),
7.52(1H, d, J=2Hz).

元素分析値: C, H, N, S C₆H₁₀として

計算値: C, 55.39; H, 4.34; N, 8.61.

実測値: C, 55.22; H, 4.26; N, 8.91.

実施例 21

2-(4-フェニルブタジエニル)-5,6,7,
8-テトラヒドロ-4H-チアゾロ[5,4-b]アゼビン

実施例 18 と同様の方法で、5-フェニル-2,
4-ペンタジエン酸、3-アミノ-ε-カブロラ

8-テトラヒドロ-4H-チアゾロ[5,4-b]アゼビン

実施例 18 と同様の方法で、2,4-ジフルオロ安息香酸、3-アミノ-ε-カブロラクタムおよび五硫化燐から表題化合物が得られた(収率 43.7%)。融点 105.5-107.0° (シクロヘキサンから再結晶)。

IR (KBr)cm⁻¹: 1545, 1504, 1479, 1436,
1351, 1095.

NMR (CDCl₃) δ: 1.50-1.98(4H, m), 2.90-
3.16(4H, m), 3.76(1H, br. s), 6.73-7.03(2H, m)
, 8.03-8.30(1H, m).

元素分析値: C, H, N, S F₂として

計算値: C, 58.63; H, 4.54; N, 10.52.

実測値: C, 58.68; H, 4.47; N, 10.59.

実施例 20

2-(3,4-ジクロロスチリル)-5,6,7,8-
テトラヒドロ-4H-チアゾロ[5,4-b]アゼビン

実施例 18 と同様の方法で、3,4-ジクロロ

タムおよび五硫化燐から表題化合物が得られた(収率 31.9%)。融点 156-157° (シクロヘキサンから再結晶)。

IR (KBr)cm⁻¹: 3278, 2914, 1547, 1509,
1495, 1369, 980.

NMR (CDCl₃) δ: 1.53-1.92(4H, m), 2.80-
2.92(2H, m), 3.03-3.16(2H, m), 6.70-6.87(4H,
m), 7.18-7.46(5H, m).

元素分析値: C, H, N, S として

計算値: C, 72.30; H, 6.42; N, 9.92

実測値: C, 72.12; H, 6.35; N, 9.66.

実施例 22

2-(4-ニトロスチリル)-5,6,7,8-テトラヒドロ-4H-チアゾロ[5,4-b]アゼビン

実施例 18 と同様の方法で、4-ニトロけい皮酸、3-アミノ-ε-カブロラクタムおよび五硫化燐から表題化合物が得られた(収率 20.2%)。融点 219-220° (イソプロパノールより再結晶)。

IR (KBr)cm⁻¹: 3278, 1595, 1531, 1514.

NMR (CDCl₃) δ : 1.50-1.96(4H, m), 2.89-3.15(4H, m), 3.56(1H, br. s), 7.26-7.48(3H, m), 7.69-7.80(2H, m).

元素分析値: C, H, N, S として

計算値: C, 67.79; H, 6.13; N, 12.16.

実測値: C, 67.55; H, 6.04; N, 12.17.

実施例 27

2-エチル-5,6,7,8-テトラヒドロ-4H-チアゾロ[5,4-b]アゼビン・オキザレート

実施例 23 と同様の方法により、臭化プロピオニル、3-アミノ-ε-カブロラクタムおよび五硫化磷を反応させ、精製後シュウ酸で中和する事により表題化合物を得た(収率 34.0%)。

融点 145-146° (イソプロパノールより再結晶)。

IR (KBr) cm⁻¹: 2930, 1720, 1600, 1520, 1370, 1275, 1200, 720.

NMR (d₆-DMSO) δ : 1.16(3H, t, J=7Hz), 1.32-1.81(4H, m), 2.46-2.73(4H, m), 2.81-2.92(2H, m).

実測値: C, 57.46; H, 5.13; N, 7.91.

実施例 29

2-ヘプタデシリ-5,6,7,8-テトラヒドロ-4H-チアゾロ[5,4-b]アゼビン

実施例 23 と同様の方法により、塩化ステアロイル、3-アミノ-ε-カブロラクタムおよび五硫化磷から表題化合物を得た(収率 26.1%)。

融点 75-76° (メタノールから再結晶)。

IR (KBr) cm⁻¹: 3230, 2930, 2850, 1465, 1265.

NMR (CDCl₃) δ : 0.88(3H, t, J=5Hz), 1.26(30H, br. s), 1.47-1.90(4H, m), 2.67-2.90(4H, m), 2.98-3.10(2H, m).

元素分析値: C, H, N, S として

計算値: C, 73.41; H, 11.29; N, 7.13.

実測値: C, 73.46; H, 11.00; N, 7.31.

実施例 30

2-(2-ナフチル)-5,6,7,8-テトラヒドロ-4H-チアゾロ[5,4-b]アゼビン

実施例 23 と同様の方法により、塩化ナフトイ

元素分析値: C, H, N, S, C, H, O, として

計算値: C, 48.52; H, 5.92; N, 10.29.

実測値: C, 48.52; H, 5.98; N, 10.18.

実施例 28

2-スチリル-5,6,7,8-テトラヒドロ-4H-チアゾロ[5,4-b]アゼビン・オキザレート

実施例 23 と同様の方法により、塩化シンナモイル、3-アミノ-ε-カブロラクタムおよび五硫化磷を反応させ、精製後シュウ酸で中和する事により、表題化合物を得た(収率 53%)。

融点 188-189° (エーテルから再結晶)。

IR (KBr) cm⁻¹: 3280, 2920, 1610, 1590, 1520, 1380, 1350, 1190.

NMR (CDCl₃) δ : 1.46-1.96(4H, m), 2.77-3.17(4H, m), 6.93(1H, d, J=16Hz), 7.15(1H, d, J=16Hz), 7.19-7.60(5H, m).

元素分析値: C, H, N, S, C, H, O, .

0.5H, O として

計算値: C, 57.45; H, 5.39; N, 7.88.

ル、3-アミノ-ε-カブロラクタムおよび五硫化磷から、表題化合物が得られた(収率 42.9%)。

融点 171-172°.

IR (KBr) cm⁻¹: 3442, 3240, 2920, 1529, 1508, 1371.

NMR (CDCl₃) δ : 1.56-2.00(4H, m), 2.92-3.18(4H, m), 7.35-8.18(7H, m).

元素分析値: C, H, N, S として

計算値: C, 72.82; H, 5.75; N, 9.99.

実測値: C, 72.78; H, 5.87; N, 9.79.

実施例 31

2-(2-チエニル)-5,6,7,8-テトラヒドロ-4H-チアゾロ[5,4-b]アゼビン

実施例 23 と同様の方法により、塩化2-テノイル、3-アミノ-ε-カブロラクタムおよび五硫化磷から、表題化合物が得られた(収率 59%)。

融点 123-124°.

IR (KBr) cm⁻¹: 3240, 2916, 1554, 1519, 1415, 1370.

NMR (CDCl₃) δ : 1.47-1.95(4H, m), 2.83-

ゾロ[5,4-b]アゼビン・塩酸塩

実施例32と同様にして、2-フェニル-5,6,7,8-テトラヒドロ-4H-チアゾロ[5,4-b]アゼビン、塩酸塩3-クロロプロピオニル、モルホリンおよび塩化水素より、表題化合物が得られた(収率43%)。融点184-186°(イソブロバノールより再結晶)。

IR(KBr)cm⁻¹: 3450, 2920, 2370, 1640, 1455, 1430.

NMR(CDCl₃)δ: 1.52-2.19(4H,m), 2.29-2.51(4H,m), 2.60-2.73(4H,m), 2.86-3.10(2H,m), 3.50-3.88(6H,m), 7.32-7.53(3H,m), 7.81-7.97(2H,m).

元素分析値: C₁₆H₁₈N₂O₂S·HCl·0.5H₂Oとして

計算値: C, 57.61; H, 6.53; N, 10.08.

実測値: C, 57.77; H, 6.49; N, 9.98.

実施例36

4-[3-(3,4-ジメトキシフェネチル)アミノプロピオニル]-2-フェニル-5,6,7,8-2-スチリル-5,6,7,8-テトラヒドロ-4H-チアゾロ[5,4-b]アゼビン・塩酸塩

実施例32と同様にして、2-スチリル-5,6,7,8-テトラヒドロ-4H-チアゾロ[5,4-b]アゼビン、塩化クロロアセチル、N-メチルビペラジンおよび塩化水素より表題化合物が得られた(収率23%)。融点182-184°(メタノール・エーテルより再結晶)。

IR(KBr)cm⁻¹: 3400, 1670, 1610, 1440, 1410.

NMR(d₆-DMSO)δ: 1.36-2.13(4H,m), 2.72-3.02(5H,m), 3.27(2H,s), 3.36-4.00(10H,m), 7.27-7.75(7H,m).

元素分析値: C₂₂H₂₈N₂O₂S·3HCl·1.3H₂Oとして

計算値: C, 49.92; H, 6.40; N, 10.58.

実測値: C, 49.97; H, 6.57; N, 10.59.

実施例38

4-[(3,4-ジメトキシフェネチル)アミノアセチル]-2-スチリル-5,6,7,8-テトラヒ

ドロ-4H-チアゾロ[5,4-b]アゼビン・フマレイト

実施例32と同様にして、2-フェニル-5,6,7,8-テトラヒドロ-4H-チアゾロ[5,4-b]アゼビン、塩化クロロプロピオニル、β-(3,4-ジメトキシフェニル)エチルアミンおよびフマル酸から表題化合物が得られた(収率42%)。融点143-144°(エーテルから再結晶)。

IR(KBr)cm⁻¹: 1710, 1660, 1342, 1320, 1405, 1255.

NMR(CDCl₃)δ: 1.50-2.13(5H,m), 2.46-3.20(10H,m), 3.55-4.00(2H,m), 4.81(3H,s), 4.83(3H,s), 6.75(3H,br.s), 7.33-7.98(3H,m), 7.80-7.98(2H,m).

元素分析値: C₂₂H₂₈N₂O₂S·C₆H₆O·0.5H₂Oとして

計算値: C, 61.00; H, 6.14; N, 7.11.

実測値: C, 61.17; H, 5.94; N, 6.84.

実施例37

4-(4-メチル-1-ビペラジニル)アセチル

ドロ-4H-チアゾロ[5,4-b]アゼビン・塩酸塩

実施例32と同様にして、2-スチリル-5,6,7,8-テトラヒドロ-4H-チアゾロ[5,4-b]アゼビン、塩化クロロアセチル、β-(3,4-ジメトキシフェニル)エチルアミンおよび塩化水素から表題化合物が得られた(収率29%)。融点170-172°.

IR(KBr)cm⁻¹: 1660, 1600, 1520, 1410, 1255, 1235.

NMR(CDCl₃)δ: 1.49-2.11(5H,m), 2.60-3.08(6H,m), 3.12(2H,s), 3.56-3.80(2H,m), 3.82(3H,s), 3.84(3H,s), 6.74(3H,br.s), 7.26-7.41(7H,m).

元素分析値: C₂₂H₂₈N₂O₂S·3HCl·0.4H₂Oとして

計算値: C, 58.14; H, 6.11; N, 7.53; S, 5.75.

実測値: C, 58.23; H, 6.02; N, 7.47; S, 6.01.

2.55 g の 3-アセチルアミノ-ε-カブロラクタムと五硫化磷(6.08)を40 mLのピリジンに加え80°Cの油浴中で20時間攪拌した。冷却後、反応物にクロロホルムを加え、重曹水、水で洗浄した。乾燥後、減圧下で溶媒を留去すると2.59 g の油状物が得られた。この油状物を40 mLのピリジンに溶かし、氷冷下で4 g の(5-メチル-4-イソオキサゾリル)カルボニルクロリドを滴下した。滴下終了後、室温で一夜攪拌しクロロホルムで抽出した。抽出層は水洗後乾燥し、減圧下で溶媒を留去した。残留物をシリカゲルのカラムクロマトで精製し、続いてヘキサンから再結晶すると0.9 g(19%)の表題化合物が得られた。融点117.0-118.5°。

IR (Nujol) cm^{-1} : 1650, 1605, 1560, 1450, 1400, 1240, 1180.

NMR (CDCl_3) δ : 1.5-2.2(4H, m), 2.9-3.2(2H, m), 3.7-4.0(2H, m), 2.60(6H, s), 7.60(1H, s).

元素分析値: C₁₁H₁₅N₃O₂S として

実施例4-4

4-(α-テノイル)-2-メチル-5,6,7,8-テトラヒドロ-4H-チアゾロ[5,4-b]アゼピン

実施例4-2と同様にして、3-アセチルアミノ-ε-カブロラクタム、五硫化磷およびα-塩化テノイルから表題化合物が得られた(収率45%)。融点108.0-110.0°(ヘキサンから再結晶)。

IR (Nujol) cm^{-1} : 1630, 1440, 1420, 1302, 1290, 1180, 735.

NMR (CDCl_3) δ : 1.6-2.3(4H, m), 2.57(3H, s), 2.88-3.15(2H, m), 3.73-4.03(2H, m), 6.85-7.50(3H, m).

元素分析値: C₁₄H₁₇N₃O₂S として

計算値: C, 56.09; H, 5.07; N, 10.06.

実測値: C, 56.12; H, 5.04; N, 10.02.

実施例4-5

4-ニコチノイル-2-メチル-5,6,7,8-テトラヒドロ-4H-チアゾロ[5,4-b]アゼピン・塩酸塩

計算値: C, 56.30; H, 5.45; N, 15.15.

実測値: C, 56.33; H, 5.33; N, 14.94.

実施例4-3

4-(4-フロロベンゾイル)-2-メチル-5,6,7,8-テトラヒドロ-4H-チアゾロ[5,4-b]アゼピン

実施例4-2と同様にして、3-アセチルアミノ-ε-カブロラクタム、五硫化磷および塩化4-クロロベンゾイルから表題化合物が得られた(収率37%)。融点93.50-95.00°(ヘキサンから再結晶)。

IR (Nujol) cm^{-1} : 1640, 1600, 1440, 1405, 1315, 1295, 1225, 1180, 845, 760.

NMR (CDCl_3) δ : 1.6-2.2(4H, m), 2.48(3H, s), 2.90-3.17(2H, m), 3.77-4.00(2H, m), 6.83-7.53(4H, m).

元素分析値: C₁₄H₁₅N₃O₂S として

計算値: C, 62.05; H, 5.21; N, 9.65.

実測値: C, 62.24; H, 5.28; N, 9.60.

ビン

実施例4-2と同様にして、3-アセチルアミノ-ε-カブロラクタム、五硫化磷およびニコチン酸クロリドから表題化合物が得られた(収率34%)。融点107.0-109.0°(ヘキサンから再結晶)。

IR (Nujol) cm^{-1} : 1650, 1585, 1550, 1465, 1420, 1310, 1290, 1180, 740.

NMR (CDCl_3) δ : 1.8-2.3(4H, m), 2.45(3H, s), 2.92-3.20(2H, m), 3.77-4.03(2H, m), 7.13-8.6(4H, m).

元素分析値: C₁₄H₁₅N₃O₂S として

計算値: C, 61.52; H, 5.53; N, 15.37.

実測値: C, 61.84; H, 5.55; N, 15.20.

実施例4-6

2-(3-メトキシスチリル)-5,6,7,8-テトラヒドロ-4H-チアゾロ[5,4-b]アゼピン・塩酸塩

実施例1と同様にして、3-(3-メトキシ

I R (K Br)cm⁻¹: 1609, 1525, 1509, 1342, 1268,

1152.

N M R (d₆-DMSO)δ : 1.56-1.82(4H, m),
2.88-2.94(2H, m), 3.02-3.08(2H, m), 3.82(3H, s),
3.85(3H, s), 7.05(1H, d, J=9Hz), 7.35(1H, dd, J
=2Hz, 9Hz), 7.58(1H, d, J=2Hz).

元素分析値: C, H, N, O, C l + 0.5H₂Oとして
て

計算値: C, 53.64; H, 6.00; N, 8.34.

実測値: C, 53.39; H, 5.86; N, 8.05.

実施例 5 1

2-(4-メトキシ-3-メチルスチリル)-5,6,7,8-テトラヒドロ-4H-チアゾロ[5,4-b]アゼピン

実施例 1 と同様の方法により、3-(4-メトキシ-3-メチルシンナモイル)アミノ-ε-カプロラクタムと五硫化燐から表題化合物が得られた(収率 33.6%)。融点 139-140°(シクロヘキサンから再結晶)。

I R (K Br)cm⁻¹: 2922, 1542, 1506, 1365, 1255,

s), 2.81-2.95(2H, m), 2.90(2H, t, J=7Hz), 3.04-
3.17(2H, m), 3.85(3H, s), 4.20(2H, t, J=7Hz),
6.81(1H, d, J=9Hz), 6.92(2H, s), 6.97-7.06(2H,
m).

元素分析値: C, H, N, O, S, として

計算値: C, 56.61; H, 6.42; N, 7.44.

実測値: C, 56.62; H, 6.47; N, 7.40.

実施例 5 3

2-(3,4,5-トリメトキシスチリル)-5,6,7,8-テトラヒドロ-4H-チアゾロ[5,4-b]アゼピン・塩酸塩

実施例 1 と同様にして、3-(3,4,5-トリメトキシシンナモイル)アミノ-ε-カプロラクタムと五硫化燐を反応、精製後生成物を塩化水素で中和し、表題化合物を得た(収率 22.8%)。

融点 204-205°(メタノール-エーテルから再結晶)。

I R (K Br)cm⁻¹: 2910, 1572, 1500, 1482, 1410,

1238, 1120.

N M R (d₆-DMSO)δ : 1.55-1.80(4H, m),

1129.

N M R (C D C l₃)δ : 1.59-1.88(4H, m), 2.22(3H,
s), 2.89(2H, t, J=6Hz), 3.11(2H, t, J=5Hz), 3.8
4(3H, s), 6.80(1H, d, J=9Hz), 6.96(2H, s), 7.26-
7.30(2H, m).

元素分析値: C, H, N, O, S として

計算値: C, 67.97; H, 6.71; N, 9.32.

実測値: C, 68.19; H, 6.80; N, 9.39.

実施例 5 2

2-[4-メトキシ-3-(2-メチルチオエトキシ)スチリル]-5,6,7,8-テトラヒドロ-4H-チアゾロ[5,4-b]アゼピン

実施例 1 と同様の方法により、3-[4-メトキシ-3-(2-メチルチオエトキシ)スチリル]アミノ-ε-カプロラクタムと五硫化燐から表題化合物が得られた(収率 15.0%)。融点 171-118°(シクロヘキサンから再結晶)。

I R (K Br)cm⁻¹: 1553, 1514, 1442, 1358, 1263,
1141.

N M R (C D C l₃)δ : 1.48-1.97(4H, m), 2.20(3H,
s), 2.77-2.85(2H, m), 3.02-3.09(2H, m), 3.69(3H, s),
3.82(6H, s), 6.95(2H, s), 7.28(2H, s).

元素分析値: C, H, N, O, S, C l として

計算値: C, 56.46; H, 6.05; N, 7.32.

実測値: C, 56.14; H, 6.01; N, 7.28.

実施例 5 4

2-(3-エトキシカルボニルオキシ-4-メトキシスチリル)-5,6,7,8-テトラヒドロ-4H-チアゾロ[5,4-b]アゼピン

実施例 1 と同様の方法により、3-(3-エトキシカルボニルオキシ-4-メトキシシンナモイル)アミノ-ε-カプロラクタムと五硫化燐から表題化合物が得られた(収率 65.4%)。

融点 132-133°(イソプロピルエーテルから再結晶)。

I R (K Br)cm⁻¹: 1761, 1514, 1439, 1368, 1276,

1137, 1059.

N M R (C D C l₃)δ : 1.38(3H, t, J=7Hz), 1.50-
1.95(4H, m), 2.80-2.92(2H, m), 3.02-3.13(2H, m),
3.86(3H, s), 4.30(2H, q, J=7Hz), 6.80-7.00(1H,

元素分析値：C₁₁H₁₂N₂O₂SClとして

計算値：C, 63.85; H, 7.91; N, 7.09;
S, 8.12; C₁₂, 8.98.

実測値：C, 64.03; H, 7.99; N, 6.90;
S, 8.02; C₁₂, 8.86.

実施例 5 9

2-(2,4-ジメトキシフェニル)-5,6,7,8-テトラヒドロ-4H-チアゾロ[5,4-b]アゼピン・塩酸塩

実施例 1 と同様にして、3-(2,4-ジメトキシベンゾイル)アミノ-ε-カブロラクタムと五硫化磷を反応、精製後生成物を塩化水素で中和し、表題化合物を得た(収率 56.2%)。融点 214-215°(エタノール-エーテルから再結晶)。

IR(KBr)cm⁻¹: 3198, 1610, 1572, 1527, 1321, 1300, 1212.

NMR(d₆-DMSO)δ: 1.55-1.81(4H, m), 2.90-2.97(2H, m), 3.02-3.10(2H, m), 3.86(3H, s), 3.99(3H, s), 6.71-6.79(2H, m), 8.31(1H, d, J=9 Hz).

計算値：C, 71.79; H, 7.09; N, 9.85;
S, 11.27.

実測値：C, 71.92; H, 7.03; N, 9.83;
S, 11.43.

実施例 6 1

2-(2-メトキシ-3-メチルスチリル)-5,6,7,8-テトラヒドロ-4H-チアゾロ[5,4-b]アゼピン

実施例 1 と同様の方法により、3-(2-メトキシ-3-メチルシンナモイル)アミノ-ε-カブロラクタムと五硫化磷から表題化合物が得られた(収率 45.3%)。融点 114-115°(エーテルから再結晶)。

IR(KBr)cm⁻¹: 3216, 2920, 1528, 1436, 1368, 1353, 1005.

NMR(d₆-DMSO)δ: 1.62-1.89(4H, m), 2.31(3H, s), 2.90(2H, t, J=6Hz), 3.12(2H, t, J=5Hz), 3.75(3H, s), 7.02(1H, t, J=8Hz), 7.12(1H, dd, J=2Hz, 8Hz), 7.14(1H, d, J=16Hz), 7.28(1H, d, J=16Hz), 7.39(1H, dd, J=2Hz, 8Hz).

元素分析値：C₁₁H₁₂N₂O₂SClとして

計算値：C, 55.12; H, 5.86; N, 8.57;
S, 9.81; C₁₂, 10.85.

実測値：C, 54.97; H, 5.84; N, 8.64;
S, 9.79; C₁₂, 10.80.

実施例 6 0

2-(3,4-ジメチルスチリル)-5,6,7,8-テトラヒドロ-4H-チアゾロ[5,4-b]アゼピン

実施例 1 と同様の方法により、3-(3,4-ジメチルシンナモイル)アミノ-ε-カブロラクタムと五硫化磷から表題化合物が得られた(収率 50.4%)。融点 165-166°(酢酸エチルから再結晶)。

IR(KBr)cm⁻¹: 3258, 2944, 2920, 1544, 1431, 1355.

NMR(CDCDCl₃)δ: 1.52-1.96(4H, m), 2.26(6H, s), 2.80-2.92(2H, m), 3.03-3.14(2H, m), 3.86(1H, br), 7.00(2H, s), 7.11-7.25(3H, m).

元素分析値：C₁₁H₁₂N₂Sとして

元素分析値：C₁₁H₁₂N₂O₂として

計算値：C, 67.97; H, 6.71; N, 9.32;
S, 10.67.

実測値：C, 67.91; H, 6.69; N, 9.34;
S, 10.85.

実施例 6 2

2-(3-メトキシフェニル)-5,6,7,8-テトラヒドロ-4H-チアゾロ[5,4-b]アゼピン

実施例 1 と同様の方法により、3-(3-メトキシベンゾイル)アミノ-ε-カブロラクタムと五硫化磷から表題化合物が得られた(収率 40.0%)。融点 82-83°(シクロヘキサンから再結晶)。

IR(KBr)cm⁻¹: 3206, 1597, 1495, 1370, 1272, 785.

NMR(CDCDCl₃)δ: 1.61-1.90(4H, m), 2.95(2H, t, J=6Hz), 3.12(2H, t, J=5Hz), 3.86(3H, s), 6.84-6.90(1H, m), 7.22-7.36(3H, m).

元素分析値：C₁₁H₁₂N₂O₂として

2-[4-(tert-ブトキシカルボニルアミノメチル)フェニル]-5,6,7,8-テトラヒドロ-4H-チアゾロ[5,4-b]アゼピン

実施例1と同様の方法により、3-[4-(tert-ブトキシカルボニルアミノメチル)ベンゾイル]アミノ-ε-カブロラクタムと五硫化燐から表題化合物が得られた(収率19.6%)。融点170-171°(酢酸エチルから再結晶)。

IR(KBr)cm⁻¹: 3312, 1673, 1524, 1368, 1269, 1167.

NMR(CDCls)δ: 1.46(9H,s), 1.64-1.90(4H,m), 2.94(2H,t,J=6Hz), 3.11(2H,t,J=5Hz), 4.31(2H,d,J=6Hz), 7.27(2H,d,J=8Hz), 7.72(2H,d,J=8Hz).

元素分析値: C, 68.2, H, 7.2, N, 10.8, O, 14.8, Sとして

計算値: C, 63.48; H, 7.01; N, 11.69; S, 8.92.

実測値: C, 63.47; H, 7.07; N, 11.78; S, 8.86.

実施例68

2-(3-トリフルオロメチルスチリル)-5,6,7,8-テトラヒドロ-4H-チアゾロ[5,4-b]アゼピン

実施例1と同様の方法により、3-(3-トリフルオロメチルシンナモイル)アミノ-ε-カブロラクタムと五硫化燐から表題化合物が得られた(収率51.0%)。融点151-152°(シクロヘキサンから再結晶)。

IR(KBr)cm⁻¹: 3260, 1546, 1517, 1334, 1160, 1124.

NMR(CDCls)δ: 1.63-1.89(4H,m), 2.88-2.94(2H,m), 3.13(2H,t,J=5Hz), 4.02(1H,br,s), 7.01(1H,d,J=16Hz), 7.15(1H,d,J=16Hz), 7.43-7.68(4H,m).

元素分析値: C, 68.2, H, 7.2, N, 10.8, O, 14.8, S, Fとして

計算値: C, 59.25; H, 4.66; N, 8.64; S, 9.89; F, 17.57.

実測値: C, 59.20; H, 4.63; N, 8.53; S, 9.67; F, 17.39.

実施例70

2-(2,3,4-トリメトキシフェニル)-5,6,7,8-テトラヒドロ-4H-チアゾロ[5,4-b]アゼピン

実施例1と同様の方法により、3-(2,3,4-トリメトキシベンゾイル)アミノ-ε-カブロラクタムと五硫化燐から表題化合物が得られた(収率18.9%)。融点133-134°(エタノールから再結晶)。

IR(KBr)cm⁻¹: 2934, 1553, 1498, 1437, 1290, 1092.

NMR(CDCls)δ: 1.60-1.90(4H,m), 2.95(2H,t,J=6Hz), 3.11(2H,t,J=5Hz), 3.89(6H,s), 3.96(3H,s), 6.74(1H,d,J=9Hz), 7.89(1H,d,J=9Hz).

元素分析値: C, 68.2, H, 7.2, N, 10.8, O, 14.8, Sとして

計算値: C, 59.98; H, 6.29; N, 8.74; S, 10.01.

実測値: C, 59.94; H, 6.36; N, 8.63; S, 9.95.

実施例69

2-[2-(tert-ブトキシカルボニルアミノ)エチル]-5,6,7,8-テトラヒドロ-4H-チアゾロ[5,4-b]アゼピン

実施例1と同様の方法により、3-(N-tert-ブトキシカルボニル-β-アラニル)アミノ-ε-カブロラクタムと五硫化燐から表題化合物が得られた(収率27.2%)。融点152-153°(酢酸エチルから再結晶)。

IR(KBr)cm⁻¹: 3340, 2924, 1688, 1547, 1282, 1262, 1161.

NMR(d₆-DMSO)δ: 1.44(9H,s), 1.56-1.87(4H,m), 2.81-2.87(2H,m), 2.94(2H,t,J=6Hz), 3.05(2H,t,J=5Hz), 3.41-3.52(2H,m).

元素分析値: C, 68.2, H, 7.2, N, 10.8, O, 14.8, Sとして

計算値: C, 56.54; H, 7.79; N, 14.13; S, 10.78.

実測値: C, 56.51; H, 7.91; N, 14.17; S, 10.79.

実施例71

2-(4-メトキシカルボニルフェニル)-5,

4 H - チアゾロ[5, 4 - b]アゼビン(13.2 g)を600 mlの1規定アンモニアメタノール溶液に加え、室温で3時間攪拌した。減圧下溶媒を留去し、残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製すると、2-(3-ヒドロキシ-4-メトキシスチリル)-5, 6, 7, 8-テトラヒドロ-4 H - チアゾロ[5, 4 - b]アゼビンが8.74 g(81.9%)得られた。その1.50 gを塩酸塩としメタノール-エーテルで再結晶すると0.49 g(29.0%)の表題化合物が得られた。融点210-211°。

IR(KBr)cm⁻¹: 3216, 2530, 1601, 1504, 1279,

S, 9.60.

NMR(d₆-DMSO)δ: 1.56-1.79(4H, m), 2.76-2.87(2H, m), 3.02-3.10(2H, m), 3.81(3H, s), 6.94-7.12(4H, m), 7.31(1H, d, J=16Hz).

元素分析値: C, H, N, O, S Cℓとして

計算値: C, 56.71; H, 5.65; N, 8.27;

S, 9.46.

実測値: C, 56.72; H, 5.63; N, 8.30;

S, 11.10; Cℓ, 12.50.

実施例77

2-(2-アミノエチル)-5, 6, 7, 8-テトラヒドロ-4 H - チアゾロ[5, 4 - b]アゼビン・二塩酸塩

2-[2-(tert-ブトキシカルボニルアミノ)エチル]-5, 6, 7, 8-テトラヒドロ-4 H - チアゾロ[5, 4 - b]アゼビン(1.00 g)のメタノール溶液10 mlに、4.75規定の塩酸メタノール溶液3 mlを加え室温で5時間攪拌した。減圧下溶媒を留去し、残留物をエーテルで洗浄後メタノール-エーテルから再結晶すると、表題化合物が0.64 g(70.5%)得られた。融点206-208°。

IR(KBr)cm⁻¹: 3254, 2938, 2844, 2796, 1616, 1531, 1500.

NMR(d₆-DMSO)δ: 1.52-1.85(4H, m), 2.79-2.84(2H, m), 2.99-3.05(2H, m), 3.19-3.28(4H, m).

元素分析値: C, H, N, S Cℓ, として

S, 9.60.

実施例76

2-(4-ヒドロキシフェニル)-5, 6, 7, 8-テトラヒドロ-4 H - チアゾロ[5, 4 - b]アゼビン・塩酸塩

実施例75と同様の方法により、2-(4-エトキシカルボニルオキシフェニル)-5, 6, 7, 8-テトラヒドロ-4 H - チアゾロ[5, 4 - b]アゼビンから表題化合物を得た(収率32.5%)。融点215-216°(エタノール-エーテルから再結晶)。

IR(KBr)cm⁻¹: 3378, 2926, 1607, 1560, 1519, 1279, 1238.

NMR(d₆-DMSO)δ: 1.56-1.82(4H, m), 2.83-2.93(2H, m), 3.00-3.11(2H, m), 6.89(2H, d, J=8Hz), 7.73(2H, d, J=8Hz).

元素分析値: C, H, N, O S Cℓとして

計算値: C, 55.21; H, 5.35; N, 9.91;

S, 11.34; Cℓ, 12.54.

実測値: C, 55.19; H, 5.41; N, 9.74;

計算値: C, 40.00; H, 6.34; N, 15.55; S, 11.87.

実測値: C, 39.89; H, 6.29; N, 15.24; S, 11.87.

実施例78

2-(4-アミノメチルフェニル)-5, 6, 7, 8-テトラヒドロ-4 H - チアゾロ[5, 4 - b]アゼビン・二塩酸塩

実施例77と同様の方法により、2-[4-(tert-ブトキシカルボニルアミノメチル)フェニル]-5, 6, 7, 8-テトラヒドロ-4 H - チアゾロ[5, 4 - b]アゼビンから表題化合物が得られた(収率65.4%)。融点263-265°(メタノールから再結晶)。

IR(KBr)cm⁻¹: 3224, 2930, 1606, 1531, 1467, 1372, 1125.

NMR(d₆-DMSO)δ: 1.56-1.86(4H, m), 2.87-2.93(2H, m), 3.02-3.08(2H, m), 4.01-4.07(2H, m), 7.57(2H, d, J=8Hz), 7.85(2H, d, J=8Hz).

元素分析値: C, H, N, S Cℓ, として

口[5,4-b]アゼビン・塩酸塩

実施例 80 と同様の方法により、2-(2,6-ジフルオロフェニル)-5,6,7,8-テトラヒドロ-4H-チアゾロ[5,4-b]アゼビン、沃化メチルおよび炭酸カリウムを反応、精製後生成物を塩化水素で中和し、表題化合物を得た(収率44.3%)。融点132-133°(メタノール-エーテルから再結晶)。

IR(KBr)cm⁻¹: 2398, 1622, 1585, 1530, 1470, 1011, 806.

NMR(CDCD₃)δ: 1.70-1.82(2H, m), 1.91-2.04(2H, m), 3.09(3H, s), 3.20(2H, t, J=5Hz), 3.37(2H, t, J=6Hz), 7.12(2H, t, J=8Hz), 7.45-7.60(1H, m).

元素分析値: C, H, N, S F, Cℓとして

計算値: C, 53.08; H, 4.77; N, 8.84; S, 10.12; F, 11.99; Cℓ, 11.19.

実測値: C, 53.16; H, 4.71; N, 8.86; S, 10.26; F, 12.10; Cℓ, 11.15.

実施例 83

4-アリル-2-(2,6-ジフルオロフェニル)-5,6,7,8-テトラヒドロ-4H-チアゾロ[5,4-b]アゼビン

実施例 80 と同様の方法により、2-(2,6-ジフルオロフェニル)-5,6,7,8-テトラヒドロ-4H-チアゾロ[5,4-b]アゼビン、臭化アリルおよび炭酸カリウムを反応させ、表題化合物を得た(収率44.3%)。融点68°(石油エーテルから再結晶)。

IR(KBr)cm⁻¹: 1531, 1467, 1412, 1352, 1243, 1008.

NMR(CDCD₃)δ: 1.62-1.90(4H, m), 2.99-3.09(4H, m), 3.78-3.82(2H, m), 5.25(1H, dd, J=2Hz, 10Hz), 5.32(1H, dd, J=2Hz, 10Hz), 5.84-6.04(1H, m), 6.93-7.02(2H, m), 7.19-7.28(1H, m).

元素分析値: C, H, N, S F, として

計算値: C, 62.72; H, 5.26; N, 9.14; S, 10.47; F, 12.40.

実測値: C, 62.87; H, 5.24; N, 9.14; S, 10.48; F, 12.30.

2-(2,6-ジフルオロフェニル)-4-エチル-5,6,7,8-テトラヒドロ-4H-チアゾロ[5,4-b]アゼビン

実施例 80 と同様の方法により、2-(2,6-ジフルオロフェニル)-5,6,7,8-テトラヒドロ-4H-チアゾロ[5,4-b]アゼビン、臭化エチルおよび炭酸カリウムを反応させ、表題化合物を得た(収率4.2%)。融点51-52°(エタノール-水から再結晶)。

IR(KBr)cm⁻¹: 1524, 1498, 1461, 1432, 1371, 992, 796.

NMR(CDCD₃)δ: 1.25(3H, t, J=8Hz), 1.50-1.98(4H, m), 2.92-3.09(4H, m), 3.24(2H, q, J=8Hz), 6.95-7.40(3H, m).

元素分析値: C, H, N, S F, として

計算値: C, 61.20; H, 5.48; N, 9.52; S, 10.89; F, 12.91.

実測値: C, 61.04; H, 5.40; N, 9.58; S, 10.63; F, 13.06.

実施例 84

実施例 85

4-(エトキシカルボニルメチル)-2-(4-メトキシフェニル)-5,6,7,8-テトラヒドロ-4H-チアゾロ[5,4-b]アゼビン・塩酸塩

実施例 80 と同様の方法により、2-(4-メトキシフェニル)-5,6,7,8-テトラヒドロ-4H-チアゾロ[5,4-b]アゼビン・塩酸塩、ブロモ酢酸エチルおよび炭酸カリウムを反応、精製後生成物を塩化水素で中和し、表題化合物を得た(収率20.1%)。融点110-111°(メタノール-エーテルから再結晶)。

IR(KBr)cm⁻¹: 1733, 1596, 1531, 1271, 1260, 1188.

NMR(d₆-DMSO)δ: 1.34(3H, t, J=7Hz), 1.69-1.96(4H, m), 2.25-3.30(2H, m), 3.35-3.40(2H, m), 3.87(3H, s), 4.01(2H, s), 4.30(2H, q, J=7Hz), 7.02(2H, d, J=9Hz), 8.22(2H, d, J=9Hz).

元素分析値: C, H, N, O, S Cℓとして

計算値: C, 56.46; H, 6.05; N, 7.32; S, 8.37; Cℓ, 9.26.

元素分析値：C₁₁H₁₂N₂Sとして

計算値：C, 56.87; H, 5.21; N, 24.12;
S, 13.80.

実測値：C, 56.97; H, 5.23; N, 24.03;
S, 13.86.

実施例9.0

2-(2-インドリル)-5,6,7,8-テトラヒドロ-4H-チアゾロ[5,4-b]アゼピン

実施例1.8と同様の方法により、インドール-2-カルボン酸、3-アミノ-ε-カブロラクタム及び五硫化燐から表題化合物が得られた(収率35.3%)。融点198-200°。

IR(KBr)cm⁻¹: 3226, 1551, 1503, 1456, 1366, 1353, 1298, 1257, 1142.

NMR(d₆-DMSO)δ: 1.63(2H, m), 1.74(2H, m), 2.84(2H, t), 3.01(2H, t), 6.63(1H, s), 6.91-7.14(2H, m), 7.38(1H, d, J=7.65Hz), 7.47(1H, d), 11.46(1H, brs).

元素分析値：C₁₁H₁₂N₂Sとして

計算値：C, 66.88; H, 5.61; N, 15.60;

実測値：C, 65.90; H, 5.89; N, 15.25;
S, 12.03.

実施例9.2

2-(4-メチルチオスチリル)-5,6,7,8-テトラヒドロ-4H-チアゾロ[5,4-b]アゼピン

実施例1.8と同様の方法により、4-メチルチオケイ皮酸、3-アミノ-ε-カブロラクタム及び五硫化燐から表題化合物が得られた(収率57.5%)。融点157-159°。

IR(KBr)cm⁻¹: 3260, 1621, 1545, 1430, 1353, 1091, 949.

NMR(CDCDCl₃)δ: 1.67(2H, m), 1.82(2H, m), 2.49(3H, s), 2.89(2H, t), 3.11(2H, t), 7.01(2H, q), 7.21(2H, d, J=8.5Hz), 7.38(2H, d).

元素分析値：C₁₁H₁₂N₂Sとして

計算値：C, 63.54; H, 6.00; N, 9.26;
S, 21.20.

実測値：C, 63.31; H, 5.92; N, 9.27;
S, 21.36.

S, 11.90.

実測値：C, 66.91; H, 5.53; N, 15.40;
S, 11.92.

実施例9.1

2-(4-ジメチルアミノフェニル)-5,6,7,8-テトラヒドロ-4H-チアゾロ[5,4-b]アゼピン

実施例1.8と同様の方法により、4-ジメチルアミノ安息香酸、3-アミノ-ε-カブロラクタム及び五硫化燐から表題化合物が得られた(収率11.5%)。融点152-154°(酢酸エチルから再結晶)。

IR(KBr)cm⁻¹: 3252, 1609, 1557, 1524, 1483, 1467, 1444, 1358, 1269, 1170.

NMR(CDCDCl₃)δ: 1.68(2H, m), 1.81(2H, m), 2.92(2H, t), 3.08(2H, t), 2.98(6H, s), 6.68(2H, d, J=9.0Hz), 7.64(2H, d).

元素分析値：C₁₁H₁₂N₂Sとして

計算値：C, 65.90; H, 7.00; N, 15.37;
S, 11.73.

実施例9.3

2-[2-(2-フリル)エテニル]-5,6,7,8-テトラヒドロ-4H-チアゾロ[5,4-b]アゼピン

実施例1.8と同様の方法により、β-(2-フリル)アクリル酸、3-アミノ-ε-カブロラクタム及び五硫化燐から表題化合物が得られた(収率14.0%)。融点125-128°。

IR(KBr)cm⁻¹: 3260, 1547, 1422, 1351, 944, 736.
NMR(CDCDCl₃)δ: 1.68(2H, m), 1.81(2H, m), 2.89(2H, t), 3.11(2H, t), 6.40(2H, m), 6.91(2H, q), 7.40(1H, d).

元素分析値：C₁₁H₁₂N₂SOとして

計算値：C, 63.39; H, 5.73; N, 11.37;
S, 13.02.

実測値：C, 62.87; H, 5.58; N, 11.17;
S, 13.46.

実施例9.4

2-[2-(4-メトキシフェニル)エチル]-5,6,7,8-テトラヒドロ-4H-チアゾロ[5,4-

%)。融点 142-145°。

IR (KBr)cm⁻¹: 3424, 1601, 1519, 1466, 1434, 1371, 1248.

NMR (CDCl₃-DMSO) δ : 1.70(2H, m), 1.91(2H, m), 2.58(3H, s), 2.98(2H, t), 3.18(2H, t), 7.28(1H, dd), 8.16(1H, d, J = 7.73Hz), 8.55(1H, d, J = 4.76Hz).

元素分析値: C, H, N, S, C₆H₁₁NO₂として

計算値: C, 44.57; H, 4.89; N, 11.99; S, 18.31; C₆H₁₁NO₂として

実測値: C, 44.25; H, 5.03; N, 11.55; S, 17.96; C₆H₁₁NO₂として

実施例 9 9

2-(4-ジエチルアミノスチリル)-5,6,7,8-テトラヒドロ-4H-チアゾロ[5,4-b]アゼビン

実施例 18 と同様の方法により、4-ジエチルアミノケイ皮酸、3-アミノ-ε-カブロラクタム及び五硫化燐から表題化合物が得られた(収率 23.0%)。融点 173-175°(エタノールか

融点 222-225°。

IR (KBr)cm⁻¹: 3198, 1600, 1527, 1499.

NMR (CDCl₃) δ : 1.64(2H, m), 1.75(2H, m), 2.78(3H, s), 2.95(2H, t), 3.06(2H, t), 6.78(2H, d, J = 7.25Hz), 7.86(2H, d).

元素分析値: C, H, N, S, C₆H₁₁NO₂として

計算値: C, 50.60; H, 5.76; N, 12.65.

実測値: C, 50.80; H, 5.78; N, 12.54.

実施例 10 1

2-(2-メトキシートラヌースチリル)-5,6,7,8-テトラヒドロ-4H-チアゾロ[5,4-b]アゼビン

実施例 18 と同様の方法により、シス-2-メトキシケイ皮酸、3-アミノ-ε-カブロラクタム及び五硫化燐から表題化合物が得られた(収率 32.1%)。融点 167-170°(酢酸エチルから再結晶)。

IR (KBr)cm⁻¹: 3278, 1616, 1596, 1539, 1492,

1464, 1431, 1366, 1246, 1105, 1024.

NMR (CDCl₃) δ : 1.68(2H, m), 1.80(2H, m),

ら再結晶)。

IR (KBr)cm⁻¹: 3280, 1601, 1547, 1524, 1354, 1272, 1254, 1181, 1158, 962.

NMR (CDCl₃) δ : 1.17(6H, t), 1.65(2H, m), 1.81(2H, m), 2.87(2H, t), 3.09(2H, t), 3.37(4H, q), 6.64(2H, d, J = 8.61Hz), 6.91(2H, d), 7.33(2H, d).

元素分析値: C, H, N, S として

計算値: C, 69.68; H, 7.69; N, 12.83; S, 9.79.

実測値: C, 69.75; H, 7.76; N, 12.69; S, 9.72.

実施例 10 0

2-(4-メチルアミノフェニル)-5,6,7,8-テトラヒドロ-4H-チアゾロ[5,4-b]アゼビン・二塩酸塩

実施例 18 と同様の方法により、4-メチルアミノ安息香酸、3-アミノ-ε-カブロラクタム及び五硫化燐を反応、精製後生成物を塩化水素で中和して表題化合物が得られた(収率 35.5%)。

2.89(2H, t), 3.11(2H, t), 3.88(3H, s), 6.86-7.58(6H, m).

元素分析値: C, H, N, SO として

計算値: C, 67.10; H, 6.33; N, 9.78; S, 11.20.

実測値: C, 66.91; H, 6.30; N, 9.64; S, 11.38.

実施例 10 2

2-(2-アミノ-5-メチルフェニル)-5,6,7,8-テトラヒドロ-4H-チアゾロ[5,4-b]アゼビン

実施例 18 と同様の方法により、2-アミノ-5-メチル安息香酸、3-アミノ-ε-カブロラクタム及び五硫化燐から表題化合物が得られた(収率 12.6%)。

融点 113-115°(酢酸エチルより再結晶)。

IR (KBr)cm⁻¹: 3404, 3350, 3296, 1623, 1558, 1506, 1466, 1365, 1258, 1161.

NMR (CDCl₃) δ : 1.68(2H, m), 1.82(2H, m), 2.24(3H, s), 2.90(2H, t), 3.10(2H, t), 6.63(1H, d),

元素分析値：C₁₄H₁₂N₂SC₆H₅・0.5H₂Oとして
て

計算値：C, 49.27; H, 5.91; N, 12.31;
S, 9.40; C₆H₅, 20.77.

実測値：C, 49.20; H, 5.57; N, 12.36;
S, 9.53; C₆H₅, 20.86.

実施例 107

2-(2-ビロリル)-5,6,7,8-テトラヒドロ-4H-チアゾロ[5,4-b]アゼピン・二塩酸塩

実施例 18 と同様の方法により、ビロール-2カルボン酸、3-アミノ-ε-カブロラクタム及び五硫化磷を反応、精製後生成物を塩化水素で中和して表題化合物が得られた(収率 18.6%)。

融点 110-113°(メタノールから再結晶)。
IR(KBr)cm⁻¹: 3430, 1631, 1611, 1454, 1372,
1055.

NMR(CDCl₃)δ: 1.67(2H, m), 1.74(2H, m),
2.84(2H, t), 3.08(2H, t), 6.33(1H, dd), 7.10(1H,
dd), 7.20(1H, brs).

7.88(1H, d, J = 2.12Hz).

元素分析値：C₁₄H₁₂N₂SC₆H₅として

計算値：C, 48.28; H, 5.50; N, 12.06;
S, 9.21; C₆H₅, 20.36.

実測値：C, 47.80; H, 5.57; N, 11.82;
S, 9.23; C₆H₅, 20.17.

実施例 109

2-(4-アミノ-3-メチルフェニル)-5,6,7,8-テトラヒドロ-4H-チアゾロ[5,4-b]アゼピン・二塩酸塩

実施例 18 と同様の方法により、4-アミノ-3-メチル安息香酸、3-アミノ-ε-カブロラクタム及び五硫化磷を反応、精製後生成物を塩化水素で中和して、表題化合物が得られた(収率 11.3%)。

融点 240-243°(メタノールから再結晶)。
IR(KBr)cm⁻¹: 3246, 2582, 1607, 1521, 1495,
1452, 1374, 1359, 818.

NMR(d₆-DMSO)δ: 1.63(2H, m), 1.76(2H,
m), 2.29(3H, s), 2.92(2H, brs), 3.06(2H, brs).

元素分析値：C₁₄H₁₂N₂SC₆H₅として

計算値：C, 45.21; H, 5.17; N, 14.38;
S, 10.97.

実測値：C, 45.46; H, 5.13; N, 14.47;
S, 10.94.

実施例 108

2-(3-アミノ-4-メトキシフェニル)-5,6,7,8-テトラヒドロ-4H-チアゾロ[5,4-b]アゼピン・二塩酸塩

実施例 18 と同様の方法により、3-アミノ-4-メトキシ安息香酸、3-アミノ-ε-カブロラクタム及び五硫化磷を反応、精製後生成物を塩化水素で中和して表題化合物が得られた(収率 3.0%)。

融点 194-197°(メタノールから再結晶)。

IR(KBr)cm⁻¹: 3318, 1603, 1591, 1536, 1485,
1371, 1352, 1289, 1245, 1165, 1035.

NMR(d₆-DMSO)δ: 1.63(2H, m), 1.81(2H,
m), 2.90(2H, t), 3.08(2H, t), 3.94(3H, s), 6.05(2H,
brs), 7.27(1H, d, J = 8.67Hz), 7.81(1H, dd),

7.20(2H, brs), 7.18(1H, d, J = 8.05Hz), 7.71(1H,
dd, J = 1.87Hz), 7.73(1H, brs).

元素分析値：C₁₄H₁₂N₂SC₆H₅として

計算値：C, 50.60; H, 5.76; N, 12.65;
S, 9.65; C₆H₅, 21.34.

実測値：C, 50.64; H, 5.85; N, 12.61;
S, 9.81; C₆H₅, 21.12.

実施例 110

2-(2-アミノ-6-メチルフェニル)-5,6,7,8-テトラヒドロ-4H-チアゾロ[5,4-b]アゼピン・二塩酸塩

実施例 18 と同様の方法により、2-アミノ-6-メチル安息香酸、3-アミノ-ε-カブロラクタム及び五硫化磷を反応、精製後生成物を塩化水素で中和して、表題化合物が得られた(収率 16.0%)。

融点 189-192°(メタノールから再結晶)。
IR(KBr)cm⁻¹: 3256, 2804, 1482, 1603, 1561,

1531, 1468, 1446, 1370, 1355, 1282, 1250.

NMR(d₆-DMSO)δ: 1.68(2H, brs), 1.78(2H,
brs), 2.29(3H, s), 2.92(2H, brs), 3.06(2H, brs).

2.37(3H, s), 2.82(2H, brs), 3.08(2H, brs), 7.32(2H, d), 7.39(1H, d, J = 8.06Hz), 7.60(1H, d), 7.63(1H, s).

元素分析値：C₁₁H₁₂N₂SCl₂として

計算値：C, 53.63; H, 5.91; N, 11.73;
S, 8.95; Cl, 19.79.

実測値：C, 53.47; H, 5.79; N, 11.73;
S, 8.95; Cl, 19.54.

実施例 115

2-[2-(6-メチル)ピリジル]-5,6,7,8-テトラヒドロ-4H-チアゾロ[5,4-b]アゼビン・塩酸塩

実施例 18と同様の方法により、6-メチルピコリン酸、3-アミノ-ε-カブロラクタム及び五硫化磷を反応、精製後生成物を塩化水素で中和して表題化合物が得られた(収率40.8%)。

融点 185-188°(メタノールから再結晶).
IR(KBr)cm⁻¹: 3444, 3212, 1582, 1567, 1533,
1456, 1370, 1350.

NMR(d₆-DMSO-D₂O)δ: 1.68(2H, m),

元素分析値：C₁₁H₁₂N₂Sとして

計算値：C, 65.85; H, 5.13; N, 16.46;
S, 12.56.

実測値：C, 65.91; H, 5.05; N, 16.65;
S, 12.53.

実施例 117

2-(4-シアノフェニル)-5,6,7,8-テトラヒドロ-4H-チアゾロ[5,4-b]アゼビン

実施例 1と同様の方法により、3-(4-シアノベンゾイル)アミノ-ε-カブロラクタムと五硫化磷から表題化合物が得られた(収率57.3%).

融点 163-164°(酢酸エチルから再結晶).
IR(KBr)cm⁻¹: 2222, 1507, 1439, 1373, 1256,
834.

NMR(CDCls)δ: 1.60-1.91(4H, m), 2.96(2H,
t, J = 6Hz), 3.15(2H, t, J = 5Hz), 4.10(1H, br, s),
7.63(2H, d, J = 8Hz), 7.84(2H, d, J = 8Hz).

元素分析値：C₁₁H₁₂N₂Sとして

計算値：C, 65.85; H, 5.13; N, 16.46;
S, 12.56.

1.80(2H, m), 2.61(3H, s), 2.93(2H, t), 3.12(2H, t),
7.39(1H, d, J = 7.36Hz), 7.87(1H, d, J = 7.77Hz),
8.00(1H, t).

元素分析値：C₁₁H₁₂N₂SCl₂として

計算値：C, 55.41; H, 5.72; N, 14.91;
S, 11.38; Cl, 12.58.

実測値：C, 55.30; H, 5.64; N, 14.82;
S, 11.46; Cl, 12.18.

実施例 118

2-(3-シアノフェニル)-5,6,7,8-テトラヒドロ-4H-チアゾロ[5,4-b]アゼビン

実施例 1と同様の方法により、3-(3-シアノベンゾイル)アミノ-ε-カブロラクタムと五硫化磷から表題化合物が得られた(収率41.5%).

融点 174°(酢酸エチルから再結晶).
IR(KBr)cm⁻¹: 2914, 2228, 1523, 1483, 1461,
1370, 802.

NMR(CDCls)δ: 1.67-1.91(4H, m), 2.92-
2.98(2H, m), 3.14(2H, t, J = 5Hz), 7.45(1H, t, J =
7Hz), 7.55(1H, m), 7.96(1H, m), 8.04-8.06(1H, m).

実測値：C, 66.15; H, 4.93; N, 16.52;
S, 12.48.

実施例 118

2-[2-(4-イミダゾリル)エテニル]-5,6,7,8-テトラヒドロ-4H-チアゾロ[5,4-b]アゼビン・二塩酸塩

実施例 18と同様の方法により、イミダゾール-4-アクリル酸 3-アミノ-ε-カブロラクタム及び五硫化磷から表題化合物が得られた(収率12.2%).

融点 170-173°(メタノールから再結晶).
IR(KBr)cm⁻¹: 3326, 2746, 1597, 1513, 1450,
1375, 1348.

NMR(d₆-DMSO-D₂O)δ: 1.57-1.92(4H, m),
2.86(2H, m), 3.11(2H, m), 7.25(1H, d, J =
16.7Hz), 7.49(1H, d, J = 16.7Hz), 7.88(1H, s),
9.17(1H, s).

元素分析値：C₁₁H₁₂N₂SCl₂・0.5H₂Oとし

て

計算値：C, 43.91; H, 5.22; N, 17.07;

実測値 : C, 46.71; H, 5.77; N, 13.36;
S, 8.02; C₂, 25.16.

実施例 123

2-(4-N-ベンジルアミジノフェニル)-5,6,7,8-テトラヒドロ-4H-チアゾロ[5,4-b]アゼビン・二塩酸塩

実施例 122 と同様の方法により、2-(4-エトキシホルムイミドイルフェニル)-5,6,7,8-テトラヒドロ-4H-チアゾロ[5,4-b]アゼビンとベンジルアミンを反応させ、生成物を塩化水素で中和し表題化合物を得た(収率 38%)。融点 249-251°(メタノール・エーテルから再結晶)。

IR(KBr)cm⁻¹: 2998, 1667, 1599, 1520, 1497, 1369, 747.

NMR(d₆-DMSO)δ: 1.55-1.90(4H, m), 2.81-2.92(2H, m), 3.01-3.26(2H, m), 4.73(2H, d, J=6 Hz), 7.38-7.46(5H, m), 7.88(4H, s).

元素分析値 : C, H, N, S · 2HClとして

計算値 : C, 57.93; H, 5.56; N, 12.87;

として

計算値 : C, 48.91; H, 5.75; N, 15.21;
S, 8.71; C₂, 19.25.

実測値 : C, 48.83; H, 5.58; N, 15.29;
S, 8.96; C₂, 19.09.

実施例 125

2-(3-エトキシホルムイミドイルフェニル)-5,6,7,8-テトラヒドロ-4H-チアゾロ[5,4-b]アゼビン

実施例 119, 120 と同様の方法により、2-(3-シアノフェニル)-5,6,7,8-テトラヒドロ-4H-チアゾロ[5,4-b]アゼビンから表題化合物を得た(収率 83.1%)。

融点 141-143°

IR(KBr)cm⁻¹: 3218, 2928, 1634, 1524, 1370, 1323, 1071.

NMR(CDCls)δ: 1.43(3H, t, J=7Hz), 1.51-1.97(4H, m), 2.86-3.19(4H, m), 3.97(1H, br. s), 4.34(2H, q, J=7Hz), 7.39(1H, t, J=8Hz), 7.68(1H, dt, J=1Hz, 8Hz), 7.82(1H, dt, J=1Hz, 8Hz),

S, 7.36; C₂, 16.28.

実測値 : C, 57.48; H, 5.55; N, 12.76;
S, 7.48; C₂, 16.41.

実施例 124

2-(4-N-メチルアミジノフェニル)-5,6,7,8-テトラヒドロ-4H-チアゾロ[5,4-b]アゼビン・二塩酸塩

実施例 122 と同様の方法により、2-(4-エトキシホルムイミドイルフェニル)-5,6,7,8-テトラヒドロ-4H-チアゾロ[5,4-b]アゼビンとメチルアミン(メタノール溶液)を反応させ、生成物を塩化水素で中和し表題化合物を得た(収率 17%)。

融点 184-186°(メタノール・エーテルから再結晶)。

IR(KBr)cm⁻¹: 3086, 1673, 1631, 1597, 1518, 1372, 1355, 1125.

NMR(d₆-DMSO)δ: 1.50-1.91(4H, m), 2.86-2.97(2H, m), 3.00-3.13(5H, m), 7.88(4H, s).

元素分析値 : C, H, N, S · 2HCl · 0.5H₂O

8.10-8.14(1H, m).

実施例 126

2-(3-N,N-ジメチルアミジノフェニル)-5,6,7,8-テトラヒドロ-4H-チアゾロ[5,4-b]アゼビン・二塩酸塩

実施例 122 と同様の方法により、2-(3-エトキシホルムイミドイルフェニル)-5,6,7,8-テトラヒドロ-4H-チアゾロ[5,4-b]アゼビンとジメチルアミン(トルエン溶液)を反応させ、生成物を塩化水素で中和して、表題化合物を得た(収率 70%)。

融点 203-205°(メタノール・エーテルから再結晶)。

IR(KBr)cm⁻¹: 3022, 1663, 1631, 1601, 1517, 1373.
NMR(d₆-DMSO)δ: 1.56-1.85(4H, m), 2.83-2.91(2H, m), 2.96-3.08(2H, m), 2.99(3H, s), 3.25(3H, s), 7.52-7.69(2H, m), 7.95-7.99(2H, m).

元素分析値 : C, H, N, S · 2HCl · 0.5H₂O

として

計算値 : C, 50.25; H, 6.06; N, 14.65:

次に 2-(3-シアノ-4-メチルフェニル)-5,6,7,8-テトラヒドロ-4H-チアゾロ[5,4-b]アゼピン(6.12 g)及び塩化コバルト6水和物(10.8 g)のメタノール/テトラヒドロフラン混合溶液(30 mL/20 mL)を氷冷し、これに水素化ほう素ナトリウム粉末(8.6 g)を少量ずつ加え室温で1時間攪拌した。反応液に4N塩酸水溶液を加えて酸性とした後、ジエチルエーテルで抽出し、水層をアンモニア水でアルカリ性として、クロロホルムで抽出した。抽出層は硫酸マグネシウムで乾燥後、減圧下で溶媒を留去した。残留物をシリカゲルのカラムで精製後、塩化水素で中和し、表題化合物を得た(収率22.7%)。融点245-248°(メタノールから再結晶)。

I R (KBr)cm⁻¹: 3232, 2932, 1608, 1530, 1499, 1447, 1372.

N M R (D M S O) δ : 1.66(2H, m), 1.82(2H, m), 2.40(3H, s), 2.92(2H, br. s), 3.09(2H, br. s), 4.08(2H, br. s), 5.59(2H, br. s), 7.34(1H, d, J=8.06Hz), 7.80(1H, d, J=8.06Hz), 7.89(1H, s), 7.51(3H, s), 3.05(2H, t), 5.82(1H, br. s), 7.68(1H, dd, J=1.44, 8.16Hz), 7.76(1H, d, J=8.16Hz), 7.78(1H, s).

元素分析値: C, H, N, S C lとして

計算値: C, 58.91; H, 5.27; N, 13.74;
S, 10.48; C l, 11.59.

実測値: C, 58.58; H, 5.22; N, 13.59;
S, 10.20; C l, 11.42.

実施例132

2-(4-アミノメチル-3-メチルフェニル)-5,6,7,8-テトラヒドロ-4H-チアゾロ[5,4-b]アゼピン・二塩酸塩

2-(4-シアノ-3-メチルフェニル)-5,6,7,8-テトラヒドロ-4H-チアゾロ[5,4-b]アゼピン(2.0 g)及び塩化コバルト6水和物(3.53 g)のメタノール/テトラヒドロフラン混合溶液(90 mL/60 mL)を氷冷し、これに水素化ほう素ナトリウム粉末(3.31 g)を少量ずつ加え室温で20時間攪拌した。反応液に4N塩酸水溶液を加えて酸性とした後、ジエチルエーテル

8.56(1H, br. s).

元素分析値: C, H, N, S C l, 0.5 H, Oとして

計算値: C, 50.70; H, 6.24; N, 11.83;
S, 9.02; C l, 19.95.

実測値: C, 50.33; H, 6.02; N, 11.74;
S, 9.04; C l, 19.62.

実施例131

2-(4-シアノ-3-メチルフェニル)-5,6,7,8-テトラヒドロ-4H-チアゾロ[5,4-b]アゼピン・塩酸塩

実施例18と同様の方法により、4-シアノ-3-メチル安息香酸 3-アミノ-2-カブロラクタム及び五硫化磷を反応精製後、生成物を塩化水素で中和して表題化合物が得られた(収率57.4%)。

融点184-186°(メタノールから再結晶)

I R (KBr)cm⁻¹: 3208, 2514, 2224, 1593, 1514, 1486, 1459, 1371.

N M R (d₆-D M S O) δ : 1.63(2H, m), 1.75(2H, m)

で抽出し、水層をアンモニア水でアルカリ性としてクロロホルムで抽出した。抽出層は硫酸マグネシウムで乾燥後、減圧下で溶媒を留去した。残留物をシリカゲルのカラムで精製後、塩化水素で中和し、表題化合物を得た(収率20.1%)。

融点246-250°(メタノールから再結晶)

I R (KBr)cm⁻¹: 3438, 3210, 2936, 1598, 1523, 1493, 1445, 1372.

N M R (d₆-D M S O) δ : 1.63(2H, m), 1.80(2H, m), 2.41(3H, s), 2.92(2H, br. s), 3.08(2H, br. s), 4.03(2H, br. s), 5.60(2H, br. s), 7.51(1H, d, J=8.63Hz), 7.72(2H, m), 8.56(1H, br. s).

元素分析値: C, H, N, S C lとして

計算値: C, 52.02; H, 6.11; N, 12.13;
S, 9.26; C l, 20.47.

実測値: C, 51.93; H, 6.34; N, 11.74;
S, 8.98; C l, 20.25.

実施例133

2-(2-ビリジル)-5,6,7,8-テトラヒドロ-4H-チアゾロ[5,4-b]アゼピン・二塩

2-(4-クロロ-3-ニトロフェニル)-5,6,7,8-テトラヒドロ-4H-チアゾロ[5,4-b]アゼビン

実施例18と同様の方法により、4-クロロ-3-ニトロ安息香酸、3-アミノ-ε-カブロラクタム及び五硫化燐から表題化合物が得られた(収率30.7%)。

融点 116-118°(メタノールから再結晶)。

IR(KBr)cm⁻¹: 3372, 1562, 1528, 1484, 1440, 1369, 1352, 1339, 1296, 1260.

NMR(CDC₆)δ: 1.71(2H, m), 1.85(2H, m), 2.94(2H, t), 3.15(2H, t), 4.09(1H, brs), 7.51(1H, d, J=8.47Hz), 7.86(1H, dd, J=2.17Hz, 8.47Hz), 8.23(1H, d, J=2.17Hz).

元素分析値: C, 11.12; H, 1.11; N, 13.18;

計算値: C, 48.98; H, 4.11; N, 13.18;

C, 11.12.

実測値: C, 49.35; H, 3.84; N, 13.09;

C, 10.97.

2-(1,2-ジメチル-5-ベンズイミダゾール)-5,6,7,8-テトラヒドロ-4H-チアゾロ[5,4-b]アゼビン・二塩酸塩

実施例18と同様の方法により、1,2-ジメチルベンズイミダゾール-5-カルボン酸、3-アミノ-ε-カブロラクタム及び五硫化燐を反応精製後、塩化水素で中和して表題化合物が得られた(収率13.8%)。

融点 172-175°(メタノールから再結晶)。

IR(KBr)cm⁻¹: 3428, 1601, 1523, 1462, 1439, 1373, 1343, 1251.

NMR(d₆-DMSO-CDC₆)δ: 1.73(2H, m), 1.88(2H, m), 2.93(3H, s), 3.02(2H, m), 3.16(2H, m), 4.01(3H, s), 5.07(1H, brs), 7.98(2H, t, J=9.71Hz), 8.32(1H, s).

元素分析値: C, 11.12; H, 1.11; N, 13.18;

として

計算値: C, 47.18; H, 5.94; N, 13.75;

S, 7.87; C, 17.41.

実測値: C, 47.40; H, 5.75; N, 13.79;

実施例138

2-(1-メチル-2-ピロリル)-5,6,7,8-テトラヒドロ-4H-チアゾロ[5,4-b]アゼビン・塩酸塩

実施例18と同様の方法により、1-メチル-2-ピロールカルボン酸、3-アミノ-ε-カブロラクタム及び五硫化燐を反応精製後、塩化水素で中和して表題化合物が得られた(収率23.1%)。

融点 193-196°(メタノールから再結晶)。

IR(KBr)cm⁻¹: 3438, 3204, 1610, 1528, 1484, 1472, 1422, 1363, 1351, 1073.

NMR(d₆-DMSO-D₂O)δ: 1.70(2H, m), 1.82(2H, m), 2.88(2H, t), 3.11(2H, t), 3.88(3H, s), 6.20(1H, m), 6.85(1H, m), 7.05(1H, m).

元素分析値: C, 11.12; H, 1.11; N, 13.18;

計算値: C, 53.42; H, 5.98; N, 15.57;

S, 11.89; C, 17.31.

実測値: C, 53.55; H, 6.06; N, 15.72;

S, 12.00; C, 17.88.

実施例139

S, 8.12; C, 17.31.

実施例140

2-(1-メチルイミダゾール-5-イル)-5,6,7,8-テトラヒドロ-4H-チアゾロ[5,4-b]アゼビン・二塩酸塩

実施例1と同様の方法により、3-(1-メチルイミダゾール-5-イルカルボニル)アミノ-ε-カブロラクタムと五硫化燐を反応させ、精製後生成物を塩化水素で中和して表題化合物を得た(収率21.9%)。

融点 240-243°(メタノール-エチルエーテルから再結晶)。

IR(KBr)cm⁻¹: 3080, 2560, 1358, 1428, 1233, 1109.

NMR(d₆-DMSO)δ: 1.52-1.83(4H, m), 2.84(2H, t, J=6Hz), 3.00-3.05(2H, m), 4.04(3H, s), 8.08(1H, d, J=2Hz), 9.27(1H, br, s).

元素分析値: C, 11.12; H, 1.11; N, 13.18;

計算値: C, 43.00; H, 5.25; N, 18.24;

S, 10.44.

実測値: C, 42.73; H, 5.40; N, 18.08;

2.91(2H, m), 3.06(2H, m), 4.05(2H, d, J = 5.4Hz),
4.67(2H, br. s), 7.52(1H, d, J = 8.1Hz), 7.68(1H,
dd, J = 1.8Hz, 8.1Hz), 7.72(1H, d, J = 1.8Hz),
8.53(1H, br. s).

元素分析値 : C, H, N, S + HClとして

計算値 : C, 53.33; H, 5.43; N, 11.66.

実測値 : C, 53.18; H, 5.46; N, 11.51.

実施例 145

2-(5-メチル-2-チエニル)-5,6,7,8-テトラヒドロ-4H-チアゾロ[5,4-b]アゼビン・塩酸塩

実施例 18 と同様の方法により、5-メチル-2-チオフェンカルボン酸、3-アミノ-ε-カプロラクタム及び五硫化磷を反応精製後、塩化水素で中和して表題化合物が得られた(収率 33.4 %)。

融点 148-150°(メタノールから再結晶).
IR(KBr)cm⁻¹ : 3448, 3216, 1602, 1544, 1520, 1447,
1376, 1354, 1279.

NMR(d₆-DMSO)δ : 1.60(2H, m), 1.79(2H, m)

3.83(3H, s), 8.51(1H, s).

元素分析値 : C, H, N, S + HClとして

計算値 : C, 50.61; H, 6.02; N, 19.67;
S, 11.26; Cl, 12.45.

実測値 : C, 50.47; H, 6.14; N, 19.71;
S, 11.14; Cl, 12.76.

実施例 147

2-(1,3-ジメチルビラゾール-5-イル)-5,6,7,8-テトラヒドロ-4H-チアゾロ[5,4-b]アゼビン・塩酸塩

実施例 1 と同様の方法により、3-(1,3-ジメチルビラゾール-5-イルカルボニル)アミノ-ε-カプロラクタムと五硫化磷を反応させ、精製後生成物を塩化水素で中和して表題化合物を得た(収率 40.1 %)。

融点 273.0-275.0°(メタノール-エーテルから再結晶).

IR(KBr)cm⁻¹ : 3200, 1606, 1467, 1441, 1855, 1269.
NMR(d₆-DMSO)δ : 1.54-1.83(4H, m), 2.15
(3H, s), 2.83(2H, t, J = 6Hz), 3.02(2H, t, J = 5Hz),

2.46(3H, s), 2.81(2H, t, J = 5.27Hz), 3.05(2H, t,
J = 5.42Hz), 5.12(1H, br. s), 6.82(1H, dd, J =
1.14Hz, 3.66Hz), 7.31(1H, d, J = 3.66Hz).

元素分析値 : C, H, N, S + HClとして

計算値 : C, 50.25; H, 5.27; N, 9.77.

実測値 : C, 50.20; H, 5.27; N, 9.79.

実施例 148

2-(1,3-ジメチルビラゾール-4-イル)-5,6,7,8-テトラヒドロ-4H-チアゾロ[5,4-b]アゼビン・塩酸塩

実施例 1 と同様の方法により、3-(1,3-ジメチルビラゾール-4-イルカルボニル)アミノ-ε-カプロラクタムと五硫化磷を反応させ、精製後生成物を塩化水素で中和して表題化合物を得た(収率 17.1 %)。

融点 215.0-217.0°(メタノール-エーテルから再結晶).

IR(KBr)cm⁻¹ : 3208, 2754, 1612, 1519, 1438, 1311.
NMR(d₆-DMSO)δ : 1.55-1.82(4H, m), 2.35
(3H, s), 2.88(2H, t, J = 5Hz), 3.05(2H, t, J = 5Hz),

4.01(3H, s), 6.34(1H, s).

元素分析値 : C, H, N, S + HClとして

計算値 : C, 50.61; H, 6.02; N, 19.67;
S, 11.26.

実測値 : C, 50.39; H, 6.03; N, 19.65;
S, 11.66.

実施例 148

2-[2-(3-インドリル)エテニル]-5,6,7,8-テトラヒドロ-4H-チアゾロ[5,4-b]アゼビン・二塩酸塩

実施例 1 と同様の方法により、3-(3-インドリルアクリロイル)アミノ-ε-カプロラクタムと五硫化磷を反応させ、精製後生成物を塩化水素で中和して表題化合物を得た(収率 49.5 %)。

融点 235.0-237.0°(メタノール-エーテルから再結晶).

IR(KBr)cm⁻¹ : 1614, 1575, 1501, 1434, 1239, 938.
NMR(d₆-DMSO)δ : 1.59(4H, br. s), 2.80-
2.86(2H, m), 3.05-3.12(2H, m), 7.16-7.28(2H, m),
7.38(1H, d, J = 16Hz), 7.44-7.53(1H, m), 7.83(1H,

-2.86(2H, m), 2.98-3.05(2H, m), 3.89(3H, s), 7.10(1H, d, J = 16.2Hz), 7.32(1H, d, J = 16.2Hz), 8.06(1H, s), 9.08(1H, s).

元素分析値：C₁₁H₁₄N₂S + 2HClとして

計算値：C, 46.85; H, 5.44; N, 16.81;
S, 9.62; Cl, 21.27.

実測値：C, 46.61; H, 5.50; N, 16.52;
S, 9.33; Cl, 21.28.

実施例 153

2-[2-(ベンズイミダゾール-5-イル)エテニル]-5,6,7,8-テトラヒドロ-4H-チアゾロ[5,4-b]アゼビン・二塩酸塩

実施例 18 と同様の方法により、5-ベンズイミダゾリルアクリル酸、3-アミノ-ε-カブロラクタム及び五硫化燐を反応させ、精製後生成物を塩化水素で中和した表題化合物を得た(収率33.5%)。

融点 250.0-251.0°(メタノール-エチルエーテルから再結晶)。

IR(KBr)cm⁻¹: 2994, 2932, 1606, 1527, 1354, 955.

を加えて2時間加熱還流した。室温まで冷却後重曹水を加えてクロロホルム、メタノール混合溶媒で抽出し、硫酸マグネシウムで乾燥後、減圧下溶媒を留去した。残留物をシリカゲルのカラムクロマト上で精製し、得られた粉末を五硫化燐(1.0g, 4.5ミリモル)と共にビリジン(8.0mL)に懸濁させて、100°Cで44時間加熱攪拌した。室温まで冷却後、重曹水を加えてクロロホルム、メタノール混合溶媒で抽出し、硫酸マグネシウムで乾燥後減圧下溶媒を留去した。残留物をシリカゲルのカラムクロマト上で精製し、塩化水素で中和後メタノールから再結晶することにより表題化合物が3.73g(24.5%)得られた。

融点 154~157°(メタノールから再結晶)。

IR(KBr)cm⁻¹: 3452, 1659, 1604, 1571, 1527, 1456, 1390, 1362, 1305, 1258.

NMR(d₆-DMSO)δ: 1.66(2H, m), 1.78(2H, m), 2.57(3H, s), 2.66(3H, s), 2.93(2H, m), 3.17(2H, m), 4.07(1H, br. s), 7.44(1H, dd, J = 1.65Hz, 6.96Hz), 7.79(1H, d, J = 1.65Hz), 9.65(1H, d, J = 6.96

Hz). NMR(d₆-DMSO)δ: 1.53-1.77(4H, m), 2.78-2.84(2H, m), 2.98-3.05(2H, m), 7.45(1H, d, J = 16.0Hz), 7.60(1H, d, J = 16.0Hz), 7.86(2H, s), 8.03(1H, s), 9.64(1H, s).

元素分析値：C₁₁H₁₄N₂S + 2HClとして
1.5H₂Oとして

計算値：C, 48.49; H, 5.43; N, 14.14;
S, 8.09; Cl, 17.89.

実測値：C, 48.91; H, 5.38; N, 14.18;
S, 7.93; Cl, 17.61.

実施例 154

2-[3-(2,7-ジメチルイミダゾ[1,2-a]ピリジル)]-5,6,7,8-テトラヒドロ-4H-チアゾロ[5,4-b]アゼビン・二塩酸塩

2,7-ジメチルイミダゾ[1,2-a]ピリジン-3-カルボン酸(7.8g, 41ミリモル)のジメチルホルムアミド溶液(30mL)に1,1'-カルボニルジイミダゾール(7.3g, 45ミリモル)を加え、30分間加熱還流した。この反応液に3-アミノ-ε-カブロラクタム(5.8g, 45ミリモル)

Hz).

元素分析値：C₁₁H₁₄N₂S + 2HClとして
0.8H₂Oとして

計算値：C, 49.82; H, 5.64; N, 14.52;
S, 8.31; Cl, 18.38.

実測値：C, 50.01; H, 5.80; N, 14.32;
S, 8.38; Cl, 18.20.

実施例 155

2-[4-(4-メチルイミダゾール-1-イル)スチリル]-5,6,7,8-テトラヒドロ-4H-チアゾロ[5,4-b]アゼビン・二塩酸塩

実施例 154 と同様の方法により、4-(4-メチルイミダゾール-1-イル)けい皮酸、3-アミノ-ε-カブロラクタム及び五硫化燐を反応精製後塩化水素で中和して表題化合物が得られた(収率34.1%)。

融点 239~241°(メタノールから再結晶)。
IR(KBr)cm⁻¹: 3440, 1626, 1595, 1547, 1505, 1442, 1371, 1352, 1302, 964.

NMR(d₆-DMSO)δ: 1.58~1.83(4H, m), 2.3

(7.81g, 77.2ミリモル)及び1,1'-カルボニルジイミダゾール(6.88g, 42.4ミリモル)を加え、30分間加熱還流した。この反応液に3-アミノ-ε-カブロラクタム(5.44g, 42.4ミリモル)を加えて30分間加熱還流し、さらに室温で2日間攪拌した。反応液に重曹水を加えてクロロホルム、メタノール混合溶媒で抽出し、硫酸マグネシウムで乾燥後、減圧下溶媒を留去した。残留物をシリカゲルのカラムクロマト上で精製し、得られた粉末を五硫化燐(5.44g, 42.4ミリモル)と共にピリジン(50mL)に懸濁させて120~130°Cで5時間加熱攪拌した。室温まで冷却後、重曹水を加えてクロロホルム、メタノール混合溶媒で抽出し、硫酸マグネシウムで乾燥後減圧下溶媒を留去した。残留物をシリカゲルのカラム上で精製し、塩化水素で中和後メタノールから再結晶することにより表題化合物が7.6.1mg(0.6%)得られた。

融点 189~192°(メタノールから再結晶)
IR(KBr)cm⁻¹: 3450, 1642, 1572, 1520, 1506, 1461,

れた(収率5.7%)。

融点 219~221°(メタノールから再結晶)
IR(KBr)cm⁻¹: 3380, 1605, 1523, 1483, 1449, 1408, 1352, 1322, 1264.
NMR(d₆-DMSO)δ: 1.66(2H, m), 1.78(2H, m), 2.72(3H, s), 2.94(2H, m), 3.07(2H, m), 5.00(1H, br. s), 7.58(1H, m), 8.01(2H, m), 9.83(1H, m).
元素分析値: C₁₄H₁₄N₂S · 2HClとして
計算値: C, 50.42; H, 5.08; N, 15.68;
S, 8.97; Cl, 19.84.
実測値: C, 49.98; H, 5.20; N, 15.59;
S, 8.94; Cl, 19.64.

実施例161

2-(4-シアノ-3-イソプロビルフェニル)-5,6,7,8-テトラヒドロ-4H-チアゾロ[5,4-b]アゼビン

実施例18と同様の方法により、4-シアノ-3-イソプロビル安息香酸、3-アミノ-ε-カブロラクタム及び五硫化燐から表題化合物が得られた(収率62.0%)。

1385, 1373, 1380.
NMR(d₆-DMSO)δ: 1.66(2H, m), 1.77(2H, m), 3.06(4H, m), 4.64(1H, br. s), 7.52(1H, t, J=7.11Hz), 8.08(1H, d, J=7.41Hz), 8.15(1H, d, J=2.02Hz), 8.52(1H, d, J=2.02Hz), 8.89(1H, d, J=6.63Hz).

元素分析値: C₁₄H₁₄N₂S · 2HCl · H₂Oとして

計算値: C, 46.54; H, 5.02; N, 15.51;
S, 19.63.

実測値: C, 46.80; H, 4.78; N, 15.78;
S, 19.49.

実施例160

2-(3-(2-メチルイミダゾ[1,2-a]ピリジル)-5,6,7,8-テトラドロ-4H-チアゾロ[5,4-b]アゼビン・二塩酸塩

実施例18と同様の方法により、2-メチルイミダゾ[1,2-a]ピリジン-3-カルボン酸、3-アミノ-ε-カブロラクタム及び五硫化燐を反応精製後、塩化水素で中和して表題化合物が得ら

融点 125~127°(酢酸エチル、ヘキサンから再結晶).

IR(KBr)cm⁻¹: 3220, 2215, 1603, 1553, 1520, 1497, 1437, 1369, 1354, 1266.
NMR(CDCD₃)δ: 1.36(6H, d, J=6.92Hz), 1.70(2H, m), 1.85(2H, m), 2.96(2H, t, J=5.74Hz), 3.14(2H, t, J=5.17Hz), 3.38(1H, m), 4.09(1H, br. s), 7.58(2H, s), 7.80(1H, s).

元素分析値: C₁₄H₁₄N₂Sとして

計算値: C, 68.65; H, 6.44; N, 14.13;
S, 10.78.

実測値: C, 68.50; H, 6.72; N, 14.25;
S, 10.61.

実施例162

2-(4-アミノメチル-3-イソプロビルフェニル)-5,6,7,8-テトラヒドロ-4H-チアゾロ[5,4-b]アゼビン・二塩酸塩

実施例132と同様の方法により、2-(4-シアノ-3-イソプロビルフェニル)-5,6,7,8-テトラヒドロ-4H-チアゾロ[5,4-b]ア

0.5 H₂Oとして

計算値：C, 45.62; H, 5.59; N, 16.37;
S, 9.37; C 2, 20.71.

実測値：C, 45.66; H, 5.53; N, 16.50;
S, 9.63; C 2, 20.86.

実施例 166

2-(2-(1-エチルイミダゾール-4-イル)エテニル)-5,6,7,8-テトラヒドロ-4H-チアゾロ[5,4-b]アゼピン・二塩酸塩

実施例 165と同様の方法により、3-(β-(1-エチルイミダゾール-4-イル)アクリロイル)アミノ-ε-カブロラクタム及び五硫化燐を反応精製後塩化水素で中和して表題化合物が得られた(収率 60.9%)。

融点 181～184°(エタノールから再結晶)。
IR(KBr)cm⁻¹ : 3430, 1637, 1600, 1542, 1507, 1451, 1430, 1374, 1357, 1278, 1253, 959.

NMR(d₆-DMSO)δ : 1.44(3H, t, J=7.29Hz), 1.62(2H, m), 1.74(2H, m), 2.82(2H, m), 3.05(2H, m), 4.21(2H, q, J=7.29Hz), 6.10(1H, br. s), 7.12

94(2H, br. d, J=8.14Hz), 8.09(1H, d, J=-8.73Hz), 8.34(1H, d, J=8.73Hz).

元素分析値：C, H, N, S として

計算値：C, 68.30; H, 5.37; N, 14.93;
S, 11.40.

実測値：C, 68.31; H, 5.39; N, 14.73;
S, 11.31.

実施例 168

2-(インダゾール-3-イル)-5,6,7,8-テトラヒドロ-4H-チアゾロ[5,4-b]アゼピン

実施例 18と同様の方法により、インダゾール-3-カルボン酸、3-アミノ-ε-カブロラクタム及び五硫化燐から表題化合物が得られた(収率 2.4%)。

融点 252～255°(酢酸エチルから再結晶)。
IR(KBr)cm⁻¹ : 3330, 1640, 1616, 1525, 1495, 1429, 1358, 1338, 1324, 1296, 1277.

NMR(d₆-DMSO-D₂O)δ : 1.77(4H, m), 3.00(2H, br. s), 3.28(2H, br. s), 7.46(1H, t, J=7.6

(1H, d, J=16.4Hz), 7.47(1H, d, J=16.4Hz), 7.96(1H, s), 9.25(1H, s).

元素分析値：C, H, N, S として

計算値：C, 48.42; H, 5.80; N, 16.13;
S, 9.23; C 2, 20.42.

実測値：C, 48.22; H, 5.85; N, 15.91;
S, 9.31; C 2, 19.77.

実施例 167

2-(2-キノリル)-5,6,7,8-テトラヒドロ-4H-チアゾロ[5,4-b]アゼピン

実施例 1と同様の方法により、3-(2-キノリル)カルボニルアミノ-ε-カブロラクタムと五硫化燐から表題化合物が得られた(収率 72.6%)。

融点 243～245°(エタノールから再結晶)。
IR(KBr)cm⁻¹ : 3254, 1596, 1526, 1502, 1476, 1456, 1434, 1424, 1372, 1356, 1299.

NMR(d₆-DMSO)δ : 1.69(4H, m), 2.87(2H, m), 3.05(2H, m), 6.61(1H, s), 7.55(1H, dt, J=1.32Hz, 6.81Hz), 7.74(1H, dt, J=1.32Hz, 6.81Hz), 7.

5Hz), 7.65(1H, t, J=7.51Hz), 7.94(1H, d, J=8.4Hz), 8.98(1H, d, J=7.43Hz).

元素分析値：C, H, N, S + 0.2 H₂O として

計算値：C, 61.38; H, 5.30; N, 20.45;
S, 11.70.

実測値：C, 61.40; H, 5.18; N, 20.30;
S, 11.70.

実施例 169

2-((Z)-4-ジエチルアミノスチリル)-5,6,7,8-テトラヒドロ-4H-チアゾロ[5,4-b]アゼピン

2-((E)-4-ジエチルアミノスチリル)-5,6,7,8-テトラヒドロ-4H-チアゾロ[5,4-b]アゼピン(1.8g)のエタノール溶液(200ml)を室内の散乱光の下で静置して異性化反応を進行させた。反応液を濃縮して、残留物をシリカゲルのカラムクロマトで精製することにより表題化合物が760mg(41.4%)得られた。

融点 88～91°

IR(KBr)cm⁻¹ : 3280, 1609, 1539, 1520, 1491, 1435,

ミリモル)、1-ヒドロキシベンゾトリアゾール-水和物(2.72 g, 17.8 ミリモル)を加えて水冷し、ジシクロヘキシルカルボジイミド(3.67 g, 17.8 ミリモル)のジメチルホルムアミド溶液(20 mL)を滴下した。室温で2時間攪拌した後、反応液に3-アミノ-ε-カブロラクタム(2.28 g, 17.8 ミリモル)を加えて室温で一晩攪拌した。重曹水を加えてクロロホルム、メタノール混合溶媒で抽出し、硫酸マグネシウムで乾燥後減圧下溶媒を留去した。残留物をシリカゲルのカラムクロマト上で精製し、五硫化燐(3.6 g, 16.2 ミリモル)と共にピリジン(20 mL)中120°Cで5時間加热攪拌した。室温まで冷却後、反応液に重曹水を加えてクロロホルム、メタノール混合溶媒で抽出し、硫酸マグネシウムで乾燥後減圧下溶媒を留去した。残留物をシリカゲルのカラムクロマト上で精製し酢酸エチルから再結晶することにより表題化合物が635 mg(15.2%)得られた。
融点 158~160°(酢酸エチルから再結晶)
IR (KBr)cm⁻¹: 3220, 1629, 1583, 1555, 1513, 1471,

融点 173~175°(酢酸エチルから再結晶)
IR (KBr)cm⁻¹: 2972, 1608, 1588, 1549, 1519, 1468, 1401, 1351, 1266, 1193, 1154, 816.

NMR (CDCl₃) δ : 1.15(6H, t, J = 7.05Hz), 1.23(6H, t, J = 7.05Hz), 1.62(2H, m), 1.74(2H, m), 2.88(2H, t, J = 5.64Hz), 2.97(2H, t, J = 4.90Hz), 3.34(4H, q, J = 7.05Hz), 3.42(4H, q, J = 7.05Hz), 3.65(1H, br, s), 6.58(2H, d, J = 8.98Hz), 6.76(2H, d, J = 8.81Hz), 7.04(2H, d, J = 8.81Hz), 7.15(1H, s), 7.23(2H, d, J = 8.98Hz).

元素分析値: C, H, N, S として

計算値: C, 13.37; H, 8.07; N, 11.80;
S, 6.75.

実測値: C, 13.19; H, 8.15; N, 11.59;
S, 6.61.

実施例 175

2-(2-(4-ジエチルアミノフェニル)エチル)-5,6,7,8-テトラヒドロ-4H-チアゾロ[5,4-b]アゼビン・二塩酸塩

実施例 18 と同様の方法により、3-(4-ジ

1445, 1419, 1367, 1355, 1273, 959.
NMR (CDCl₃) δ : 1.70(2H, m), 1.81(2H, m), 2.92(2H, t, J = 5.76Hz), 3.13(2H, t, J = 5.19Hz), 4.09(1H, br, s), 7.13(1H, d, J = 16.0Hz), 7.14(1H, m), 7.39(1H, d, J = 7.93Hz), 7.51(1H, d, J = 16.0Hz), 7.65(1H, dt, J = 1.83Hz, 7.70Hz), 8.57(1H, d, J = 4.76Hz).

元素分析値: C, H, N, S として

計算値: C, 65.34; H, 5.87; N, 16.33.

実測値: C, 65.02; H, 5.93; N, 15.98.

実施例 174

2-(2,2-ビス(4-ジエチルアミノフェニル)エテニル)-5,6,7,8-テトラヒドロ-4H-チアゾロ[5,4-b]アゼビン

実施例 173 と同様の方法により、β, β'-ビス(4-ジエチルアミノフェニル)アクリル酸、1-ヒドロキシベンゾトリアゾール-水和物、ジシクロヘキシルカルボジイミド、3-アミノ-ε-カブロラクタム及び五硫化燐から表題化合物が得られた(収率 12.6%)。

エチルアミノフェニル)プロピオン酸、3-アミノ-ε-カブロラクタム及び五硫化燐を反応精製後、塩化水素で中和して表題化合物が得られた(収率 12.2%)。

融点 145~147°(エタノールから再結晶).

IR (KBr)cm⁻¹: 3406, 3234, 1607, 1514, 1472, 1451, 1374, 1357, 1292, 1250.

NMR (CDCl₃) δ : 1.02(6H, t, J = 7.05Hz), 1.60(2H, m), 1.71(2H, m), 2.75(2H, t, J = 5.50Hz), 3.00(2H, m), 3.09(2H, t, J = 7.44Hz), 3.36(2H, t, J = 7.44Hz), 3.562(4H, q, J = 7.05Hz), 7.49(2H, d, J = 8.51Hz), 7.68(2H, d, J = 8.51Hz).

元素分析値: C, H, N, S + 2HCl として

計算値: C, 54.28; H, 7.42; N, 10.04.

実測値: C, 54.12; H, 7.37; N, 9.92.

代理人 弁理士 岩田 弘 ほか4名